

**FORMULASI GRANUL MUKOADESIF MENGGUNAKAN GELATIN TULANG
IKAN KAKAP PUTIH (*Lates calcariver*)**



Skripsi

Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Meraih Gelar

Sarjana Farmasi Jurusan Farmasi

Pada Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Islam Negeri

Alauddin Makassar

OLEH:

MARYUNITA YUSMAR

NIM. 70100107108

**FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI ALAUDDIN MAKASSAR
2011**

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Dengan penuh kesadaran, penulis yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa skripsi ini benar adalah hasil karya penulis sendiri. Jika di kemudian hari terbukti bahwa ini merupakan duplikat, tiruan, plagiat, atau dibuat oleh orang lain, sebagian atau seluruhnya, maka skripsi dan gelar yang diperoleh karenanya batal demi hukum.

Makassar, 13 September 2011

Penulis,

MARYUNITA YUSMAR

NIM: 70100107108



PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi yang berjudul, "Formulasi Granul Mukhoadesif Menggunakan Gelatin Tulang Ikan Kakap Putih(*Lates calcariver*)" yang disusun oleh Maryunita Yusmar, NIM: 70100107108, mahasiswa Jurusan Farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar, telah diuji dan dipertahankan dalam ujian sidang skripsi yang diselenggarakan pada hari Kamis, tanggal 22 September 2011 M, bertepatan dengan 25 Syawal 1432 H, sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana pada Fakultas Ilmu Kesehatan, Jurusan Farmasi.

Makassar, 22 September 2011 M
25 Syawal 1432 H

DEWAN PENGUJI:

Ketua Penguji	: Nur Ida, S.Si., M.Si., Apt.	(.....)
Sekretaris Penguji	: Dra. Hj.Faridha Yenny Nonci ,Apt.	(.....)
Penguji I	: Gemy Nastity Handayani,S.Si.M.Si.,Apt	(.....)
Penguji II	: Drs.Dudung Abdullah,M.Ag.	(.....)

Diketahui oleh:
Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan
UIN Alauddin Makassar



Dr.dr.Rasyidin Abdullah, MPH., MH.Kes

Nip. 19530119 198110 1 001

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillah Rabbil A'lamin, segala puji hanya milik Allah Subhanahu wata'ala, Tuhan semesta alam yang telah memberi banyak berkah kepada penulis, diantaranya keimanan dan kesehatan serta kesabaran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Hanya kepada-Nyalah penulis menyerahkan diri dan menumpukan harapan, semoga segala aktivitas dan produktivitas penulis mendapatkan limpahan rahmat dari Allah Subhanahu wata'ala.

Salam dan salawat kepada Nabiullah Muhammad Sallallahu alahi wassallam., keluarga dan para sahabat yang telah memperjuangkan agama Islam. Agama yang diridhoi oleh Allah swt.

Skripsi ini merupakan salah satu bagian dari ilmu pengetahuan yang menunjukkan kemampuan penulis dalam khazanah keilmuan terealisasi dalam bentuk skripsi sebagai pedoman untuk menambah wawasan keilmuan kedepannya. Penulis sangat menyadari bahwa apa yang terurai sangat sederhana dan masih jauh dari kesempurnaan, namun bagi penulis penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan moral dan material dari semua pihak. Oleh karena itu penulis sampaikan ucapan terimah kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Terima kasih yang tak terhingga kepada Ibundaku tercinta Hj.Marhumah dan Ayahandaku terkasih H.Muh.Yusuf yang selalu mengiringi penulis dengan curahan do'a, bimbingan, kasih

sayang, serta motivasinya dalam setiap langkah penulis. Terima kasih pula kepada Saudara-saudaraku Drs.H.M.Abdullah W.M.Th.i Pembantu Dekan III Fakultas Ushuluddin UIN Makassar, Drs.Syarifuddin Yusmar M.Ag Pembantu Ketua II STAIN Watampone, Drs Sumar Yusmar Dosen STAIN Watampone dan Dra. Sidarma Yusmar serta keluarga besarku atas segala perhatian dan dukungannya selama ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada segenap civitas akademika UIN Alauddin Makassar antara lain:

1. Prof. Dr. H. A. Qadir Gassing HT, MS selaku Pimpinan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar yang telah memberikan dukungan demi selesainya skripsi ini.
2. Prof. Dr. H. Ahmad M. Sewang, M.A selaku Pelaksana Tugas Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas dukungan dan arahannya.
3. Drs. H. Syamsul Bahri M.Si selaku Pembantu Dekan II Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar.
4. Drs. H. Supardin M.Hi selaku Pembantu Dekan III Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar atas dukungannya dalam menyelesaikan skripsi.
5. Gemy Nastity Handayani S.Si.,M.Si.,Apt. selaku Ketua Program studi Farmasi dan sebagai penguji kompetensi dalam penyusunan skripsi ini yang telah banyak berkontribusi melalui arahan dan saran kepada penulis.

6. Nur Ida, S.Si.,M.Si.,Apt, selaku pembimbing pertama yang senantiasa meluangkan waktu, pikiran dan tenaganya guna membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
7. Dra. Hj. Faridha Yenny Nonci, Apt. selaku Kepala laboratorium terpadu Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar dan sebagai pembimbing kedua atas segala arahan dan bimbingannya yang tidak bisa dinilai dengan materi dan telah meluangkan waktu, tenaga dan pikirannya dalam membimbing penulis sampai selesainya penyusunan skripsi ini.
8. Haeria S.Si, M.Si selaku Sekretaris Jurusan Farmasi sekaligus pembimbing akademik yang telah membimbing, memberikan saran dan mengarahkan dalam penyempurnaan skripsi penulis.
9. Dosen dan seluruh staf Jurusan Farmasi atas curahan ilmu pengetahuan dan segala bantuan yang diberikan kepada penulis sejak menempuh pendidikan di jurusan farmasi farmasi, melaksanakan penelitian hingga selesainya skripsi ini.
10. Kakak-kakak jurusan farmasi angkatan 2005 yang telah banyak memberikan arahan sejak penulis bergabung dengan jurusan farmasi hingga kini.
11. Seluruh laboran Farmasetika, Kimia Analisis Farmasi, Farmakognosi dan Mikrobiologi Farmasi penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bantuan dan dukungannya selama penulis melaksanakan penelitian di laboratorium.

12. Terima kasih kepada Saudara-saudaraku di kelas farmasi C angkatan 2007 atas segala dukungan utamanya dukungan moril yang dicurahkan kepada penulis mulai dari awal penulis menempuh pendidikan di jurusan farmasi hingga saat dan seterusnya.
13. Segenap keluarga besar farmasi angkatan 2007 yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu.
14. Adik-adik jurusan farmasi angkatan 2008, 2009 dan 2010.

Akhirnya kepada Allah jualah penulis memohon agar kiranya perjuangan penulis dan seluruh pihak yang telah membantu serta mendukung penulis dalam penyelesaian skripsi ini dapat menjadi amal saleh dan diberikan pahala yang berlipat ganda. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangannya, namun besar harapan, kiranya skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bermanfaat untuk kebaikan Ummat. Amin Ya Rabbal A'lam.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.



Makassar, September 2011

Maryunita Yusmar

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1-6
<i>A. Latar Belakang</i>	1
<i>B. Rumusan Masalah</i>	6
<i>C. Tujuan Penelitian</i>	6
<i>D. Manfaat Penelitian</i>	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7-45
<i>A. Gambaran Umum Lambung</i>	7
1. Anatomi	7
2. Fisiologi	8
<i>B. Sistem Penghantaran Obat Bio/Mukoadhesif</i>	16
<i>C. Mekanisme Bio/Mukoadhesif</i>	17
<i>D. Polimer Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif</i>	20
<i>E. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Mukoadhesif</i>	25
1.Faktor-faktor	
yang berhubungan dengan polimer	25

2.	Faktor-faktor yang berhubungan dengan lingkungan.....	27
3.	Faktor-faktor fisiologi.....	29
F.	<i>Uraian Umum gelatin</i>		30-36
1.	Uraian hewan.....	30
2.	Morfologi hewan.....	30
3.	Kolagen.....	31
4.	Pengertian gelatin.....	33
5.	Uraian gelatin.....	35
6.	Fungsi gelatin.....	35
7.	Sumber gelatin.....	36
8.	Stabilitas gelatin.....	36
J.	<i>Tinjauan Agama</i>	49
1.	Kedudukan Kesehatan dalam Islam.....	49
2.	Tinjauan Islam Terhadap Penyakit dan Pengobatan.....	50

BAB III METODE PENELITIAN.....	46-51
A. <i>Alat dan Bahan yang Digunakan</i>	46
B. <i>Bahan</i>	46
C. <i>Metode Kerja</i>	46
1. Pembuatan Granul mukhoadesif.....	47
2. Evaluasi Granul	48
3. Evaluasi sifat mukhoadesif.....	59
4. Uji Bioadesif in vitro.....	50
5. Uji wash off.....	51
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	52
A. <i>Hasil Penelitian</i>	52
1.....	Hasil
Karakterisasi Granul	52
2.....	Hasil
bioadesif.....	53
3.....	Hasil uji wash
off.....	53
B. <i>Pembahasan</i>	54
BAB V PENUTUP	59
A. <i>Kesimpulan</i>	59
B. <i>Saran</i>	59
DAFTAR PUSTAKA	60
LAMPIRAN	64
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	65

DAFTAR TABEL

	Halaman
1.	Contoh
polimer mukoadhesif	22
2.	Rancangan
Formula Granul Mukoadhesif	47
3.	Pengujian
kadar lembab.....	52
4.	Hasil evaluasi
sifat alir.....	52
5.	Hasil evaluasi
indeks kompresibilitas.....	52
6.	Hasil evaluasi
Uji Bioadesif.....	53
7.	Hasil evaluasi
Uji Wash off.....	53
8.	Hasil evaluasi
granul.....	66

9.	Hasil	Uji
Kompresibilitas.....	67	
10.	Hasil Evaluasi	
Sifat Alir.....	68	



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1.Anatomi	
lambung..... 8	
2.Sel-sel	
mukosa fundus dan sekresinya..... 11	
3.Variasi pH	
intragastric selama 24 jam..... 12	
4.Mekanisme	
Mukoadesif..... 20	
5.Alat uji	
mukoadhesif (modifikasi)..... 112	

ABSTRAK

Nama : Maryunita Yusmar

Nim : 70100107108

Judul : Formulasi Granul Mukhoadesif menggunakan Gelatin Ikan Putih (*Lates calcariver*).

Kakap

Uji daya lekat mukoadesif dari polimer eksipien sangat penting dalam pengembangan sediaan lepas lambat oral dengan sistem mukoadesif untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat. Gelatin yang bersumber dari tulang ikan kakap putih merupakan suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin dapat digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan farmasi salah satunya sebagai polimer untuk sediaan mukhoadesif. Telah diteliti daya lekat mukoadesif granul yang dibuat menggunakan polimer gelatin dengan uji bioadesif *in vitro* dan *wash off* pada lambung dan usus tikus. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan daya granul mukhoadesif gelatin ikan kakap putih (*Lates calcariver*) dengan gelatin komersial . Uji mukoadesif pada gelatin komersial dan gelatin tulang ikan kakap putih memberikan kemampuan mukhoadesif tidak jauh berbeda. Hasil penelitian pada uji bioadesif gelatin komersial memiliki nilai 67,7 % dari gelatin komersial dan untuk gelatin ikan kakap putih 55,7 %. metode peneliian uji wash off diperoleh 75,5 % untuk kakap putih dan 92 % untuk gelatin komersial.

ABSTRACT

Nama : Maryunita Yusmar
Nim : 70100107054
Judul : Formulation Mucoadesif of granules using gelatin from snapper
(*Lates calcariver*).

Test adhesion of polymers Mucoadhesive excipients is very important in the development of slow-release oral dosage with Mucoadhesive systems to improve the bioavailability of the drug. Gelatin is derived from the bone snapper is a substance derived from partial hydrolysis of collagen from skin, white connective tissue and bones of animals. Gelatin can be used as additives in pharmaceutical formulations as the polymer for one mukhoadesif preparations. Adhesion has been investigated Mucoadhesive polymer granules prepared using gelatin with bioadesif test in vitro and wash off in the stomach and intestine of rats. This study aims to compare the gelatin granules mukhoadesif snapper (*Lates calcariver*) with commercial gelatin. Mucoadhesive test the commercial gelatin and bone gelatin snapper gives the ability mucoadesif not much different. The results on the test bioadesif commercial gelatin has a value of 67.7% of the commercial gelatin and gelatin snapper for 55.7%. wash off test research method obtained 75.5% for sea bass and 92% for commercial gelatin.

M A K A S S A R



BAB I

PENDAHULUAN

A.

Latar

Belakang

Salah satu cara untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat yang sukar larut, mudah terurai pada pH alkali serta memiliki lokasi absorpsi di lambung dan usus bagian atas adalah dengan menggunakan sediaan mukoadhesif yang menempel di lambung. Bentuk sediaan mukoadhesif dapat berupa granul, pellet, tablet matriks, kapsul dan mikrokapsul. Sediaan ini ditahan dilambung menurut mekanisme pelekatan pada permukaan sel epitel atau pada mukus dalam jangka waktu yang lama.

Mukoadhesif adalah sistem penghantaran yang menggunakan bahan bioadhesif dari beberapa polimer. Bioadhesif diartikan sebagai kemampuan dari suatu bahan untuk melekat pada daerah tertentu pada tubuh untuk memperpanjang waktu kerjanya, tidak hanya untuk penggunaan lokal tetapi juga untuk efek sistemik sedangkan mukoadhesif digunakan

hanya untuk mendeskripsikan ikatan yang melibatkan mukus atau permukaan mukosa (Aditya, Guda, 2010; Winantari, A. N dkk, 2010).

Sistem penghantaran obat mukoadhesif menawarkan beberapa keunggulan dibandingkan dengan system *Controlled Release* (CR) oral yang didasarkan pada perpanjangan waktu tinggal obat dalam saluran gastrointestinal (GI), penargetan dan lokalisasi sediaan pada sisi spesifik. Selain itu sistem penghantaran obat mukoadhesif dikenal dapat memberikan kontak langsung antara sediaan obat dengan mukosa absorpsi, dengan demikian akan diperoleh kandungan obat yang tinggi dalam mukosa penyerap (Singh, Bhupinder, 2005).

Mekanisme pelekatan sediaan mukoadhesif pada mukus diawali dengan adanya kontak antara sediaan dan mukus, dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer kedalam mukus. Komponen utama mukus yang bertanggungjawab pada viskositas dan sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein, yang merupakan suatu protein dengan bobot molekul tinggi yang memiliki unit oligosakarida.

Sediaan mukoadhesif dapat dibuat menggunakan polimer alam dan sintesis. Polimer alam yang prospektif untuk diteliti adalah karboksimetilselulosa, gom arab, natrium alginate, gelatin dari protein. Sedangkan polimer sintetik adalah poliakrilat dan turunan selulosa seperti karbopol 934P, 940P, 1342, polikarbofil, hidroksipropil selulosa, hidroksipropilmetilselulosa dan hidroksietilselulosa (Indrawati, Teti, 2005).

Gelatin berasal dari bahasa latin “gelatus” yang berarti pembekuan. Gelatin adalah protein yang diperoleh dari hidrolisis parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Gelatin menyerap air 5-10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas dan jika didinginkan akan membentuk gel. Sifat yang dimiliki gelatin bergantung pada jenis asam amino penyusunnya. Gelatin merupakan polipeptida dengan bobot molekul tinggi, antara 20,000 g/mol sampai 250,000 g/mol.2 (Keenan, 1994).

Selama ini sumber utama gelatin yang banyak dimanfaatkan adalah berasal dari kulit dan tulang sapi atau babi. Penggunaan kulit dan tulang babi tidak menguntungkan bila diterapkan pada produk pangan di negara-negara yang mayoritas penduduknya beragama Islam seperti Indonesia, karena babi diharamkan untuk dimakan. Allah mengharamkan hambanya untuk memakan bangkai, darah, daging babi, dan binatang yang disembelih tidak dengan menyebut nama-NYA

Sebagaimana diterangkan dalam ayat Al-Qur'an dalam surat Al-Baqarah : 173.

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنْزِيرِ وَمَا أُهْلَ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ
فَمَنْ اضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٧٣﴾

Terjemahannya :

Sesungguhnya Allah hanya mengharamkan bagimu bangkai, darah, daging babi dan binatang yang (ketika disembelih) disebut (nama) selain Allah. Tetapi barang siapa dalam keadaan terpaksa (memakannya) sedang ia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka tidak ada dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang. (Departemen Agama RI : 42)

Oleh karena itu, perlu dikembangkan gelatin dari sumber hewan lain. Salah satu yang berprospek untuk dikembangkan adalah gelatin tulang ikan.

Indonesia sangat berpotensi sebagai penyedia bahan baku gelatin berupa kulit dan tulang ikan, didukung oleh kondisi geografis Indonesia yang sebagian besar terdiri dari wilayah perairan dengan potensi perikanan air laut dan air tawar, selain itu didukung pula oleh banyaknya industri *fillet* ikan komersial yang mempunyai hasil samping berupa kulit dan tulang ikan. Namun potensi tersebut tidak dimanfaatkan secara optimal hal ini dibuktikan dengan belum adanya industri penghasil gelatin (Rahmawati, 2008).

Pada ikan misalnya, makin tinggi kandungan kolagen, makin padat struktur daging ikan tersebut. Salah satu sifat unik gelatin adalah ia akan meleleh ketika dipanaskan dan akan mudah menjadi padat kembali apabila didinginkan. Bersamaan dengan air ia akan dengan mudah membentuk gel koloid semi-padat. Jelly yang dibuat dari gelatin mempunyai tekstur yang meleleh di dalam mulut untuk kemudian mengeluarkan semua cita rasa yang dikandungnya. Keunggulan lain gelatin adalah sifatnya sebagai sebuah protein *amphoteric* dengan titik isoionik antara 5 hingga 9, tergantung pada bahan baku serta cara memprosesnya. Sebuah komponen disebut *amphoteric* apabila ia bisa bertindak sebagai asam dan basa sekaligus. Jadi, dalam industri sifat demikian akan bermanfaat sekali (Jaswir Irwandi, 2007).

Bidang farmasi banyak menggunakan gelatin dalam pembuatan kapsul lunak maupun keras dan sebagai bahan pengikat dalam sediaan tablet. Gelatin juga mempunyai banyak fungsi dan sangat aplikatif penggunaannya dalam industri pangan dan non-pangan. Penggunaan gelatin dalam industri pangan misalnya, produk jeli, di industri daging dan susu dan dalam produk *low fat food supplement*. Pada industri nonpangan gelatin digunakan misalnya pada industry pembuatan film foto.

Penelitian mengenai pemanfaatan gelatin dalam bidang farmasi khususnya dalam sistem penghantaran sediaan mukoadesif belum banyak dilakukan. Dari table kekuatan polimer bioadesif diketahui bahwa gelatin mempunyai sifat bioadesif yang cukup baik sehingga dapat digunakan dalam sistem penghantaran mukoadesif . Sistem penghantaran mukoadesif adalah suatu sistem penghantaran obat dimana obat bersamasama polimer bioadesif didesain untuk dapat berkontak lebih lama dengan membran mukosa dalam saluran pencernaan. Sistem penghantaran mukoadesif ini bertujuan untuk meningkatkan konsentrasi obat di dalam saluran pencernaan sehingga memberikan keuntungan farmakokinetik dan farmakodinamik obat.

Gelatin dapat digunakan sebagai polimer bioadesif dengan kekuatan sedang (*fair*). Namun penggunaan gelatin sebagai polimer bioadesif pada sediaan mukoadesif dibatasi oleh viskositas atau kekuatan gelnya (dalam satuan Bloom *strength*). Kekuatan gel merupakan indikator yang penting dalam menentukan kualitas dan penggunaan gelatin. Perbedaan kekuatan gel diduga berpengaruh pada kekuatan

mukoadesif gelatin sehingga konsentrasi penggunaan gelatin sebagai polimer bioadesif ataupun sebagai bahan matriks dalam sediaan lepas lambat dapat lebih efektif.

Penelitian ini akan mempelajari pengaruh perbedaan granul gelatin tulang ikan kakap putih (*Lates calcariver*) dengan gelatin komersial gel gelatin dari kemampuan perlekatannya pada membran lambung dan usus. Sediaan dibuat dalam bentuk granul mukoadesif yang dapat memberikan kontak permukaan lebih luas bagi sifat adesifnya.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah Gelatin Tulang Ikan kakap Putih (*Lates calcariver*) dan gelatin komersial dapat dibuat dalam granul mukoadhesif ?
2. Apakah Gelatin Tulang Ikan kakap Putih (*Lates calcariver*) dan gelatin komersial memiliki daya mukoadhesif?
3. Apakah Ada Perbedaan kekuatan mukhoadesif granul gelatin tulang ikan kakap putih pada lambung dan usus?

C. Tujuan Penelitian

1. Menentukan apakah Gelatin Tulang Ikan kakap Putih (*Lates calcariver*) dan gelatin komersial dapat dibuat dalam granul mukoadhesif.
2. Memperoleh gambaran daya mukoadhesif dari granul mukoadhesif gelatin tulang ikan kakap putih (*Lates calcaliver*) dan Gelatin Komersial.
3. Menentukan kekuatan mukhoadesif granul gelatin tulang ikan kakap putih pada lambung dan usus.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah seperti yang diuraikan sebagai berikut:

1. Sebagai Sumber data ilmiah atau rujukan bagi peneliti lainnya dan mahasiswa tentang granul dari gelatin tulang ikan kakap putih (*Lates calcariver*)
2. Meningkatkan pemamfaatan limbah pada tulang ikan kakap sebagai bahan tambahan dalam bidang farmasi.
3. Memberikan inovasi baru di bidang farmasi mengenai pembuatan gelatin dari tulang ikan kakap putih (*Lates calcariver*).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

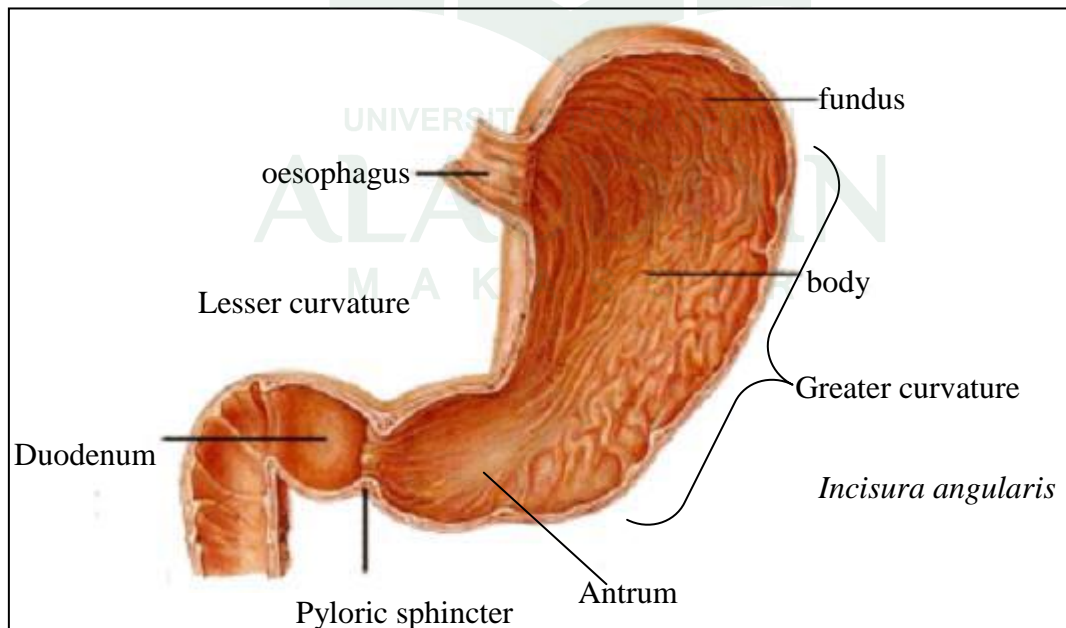
A. *Gambaran Umum Lambung*

Lambung merupakan bagian terluas dari saluran pencernaan. Lambung terletak dalam rongga perut, antara distal esofagus dan duodenum, di bawah diafragma. Lambung merupakan sebuah kantong yang berbentuk huruf J, yang terdiri dari dua bagian; *fundic reservoir* dan *antropyloric pump*. Lambung dapat diisi 1,5 sampai 2 L makanan dan cairan. Pada titik tertentu, tepi lengkungan kecil membentuk sudut yang disebut *angularis insura*, dimana lipatan mukosa yang menonjol digantikan oleh lapisan mukosa yang lebih halus yang disebut *antrum*. Otot lambung tersusun atas dua lapisan otot polos (Bardonnet, P.L *et al*, 2006).

1. Anatomi

Struktur lambung secara umum terdiri atas empat lapisan, yaitu lapisan *peritoneal* yang merupakan lapisan serosa. Yang kedua adalah lapisan *berotot* yang

tersusun atas serabut *longitudinal* yang terluar dari penyusun lapisan berotot dan bersambungan dengan otot esofagus, serabut *sirkuler* merupakan bagian yang paling tebal dari komponen penyusun lapisan berotot dan terletak dipilorus serta membentuk otot sfinkter dan berada dibawah serabut *longitudinal*, serabut *oblik* yang terutama dijumpai pada fundus lambung dan bermula dari *orifisium kardiak*, kemudian membelok ke bawah melalui *kurvatura minor* (lengkung kecil). Lapisan penyusun lambung yang ketiga adalah lapisan *submukosa*. lapisan *submukosa* terdiri atas jaringan *areolar* berisi pembuluh darah dan saluran limfe. Lapisan *mukosa* merupakan lapisan penyusun lambung yang keempat. Lapisan ini terletak di sebelah dalam, memiliki ukuran yang tebal, dan terdiri atas banyak kerutan atau *rugae*. Kerutan atau *rugae* akan menghilang pada saat lambung mengembang karena berisi makanan (Pearce, E.C, 2004).



Gambar 1. Anatomi lambung (Bardonnnet, P.L *et al*, 2006).

2. Fisiologi

Lambung memiliki tiga fungsi utama: motorik, sekretori dan endokrin. Fungsi motorik meliputi tempat penyimpanan sementara makanan dan cairan, mencampur zat yang tertelan dengan cairan lambung dan pengaturan pengosongan lambung. Bahan yang disekresikan dalam rongga lambung adalah asam klorida, pepsin, mucus, bikarbonat, *intrinsic factor* dan air. Lambung melepaskan hormon-hormon ke dalam darah seperti gastrin dan somatostatin. Fungsi sebagai motorik ini kebanyakan dilakukan oleh antrum. Sedangkan daerah fundus dan badan lambung berfungsi sebagai alat sekretori.

a. Membran mukosa

Membran mukosa memiliki tiga karakteristik penting yaitu; permukaan yang kontinyu, terus mengalami regenerasi, dan bersifat sitoproteksi. Dengan demikian membran mukosa lambung dapat menahan asam klorida dalam konsentrasi yang tinggi dan aktivitas lambung yang kuat. Regenerasi membran mukosa adalah peristiwa yang tetap. Kecepatan regenerasi membran mukosa lambung sekitar 4 sampai 6 hari.

Sifat sitoproteksi lambung ditentukan oleh tiga faktor, yaitu:

1. Mukus, merupakan penghalang utama dalam proses difusi

2. Sirkulasi kapiler, membawa oksigen dan senyawa-senyawa lain melintasi mukosa
3. Prostaglandin, menstimulasi aliran darah serta produksi mukus dan bikarbonat dan akan meningkatkan sintesis protein yang diperlukan untuk pemeliharaan dan regenerasi sel

Mukus merupakan sekret jernih dan kental serta melekat, membentuk lapisan tipis, berbentuk gel kontinyu yang menutupi dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa. Tebal mukus bervariasi antara 50-500 μm dengan komposisi sangat bervariasi tergantung spesies dan lokasi, anatomi dan keadaan normal/patologi organisme.

Secara umum komposisi mukus terdiri dari 95% air, glikoprotein dan lemak 0,5-5,0%, garam-garam mineral 1% dan protein bebas 0,5-1%. Komponen utama mukus yang bertanggung jawab pada viskositas serta sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein (Bardonnnet, P.L *et al*, 2006; Indrawati, Teti, 2005).

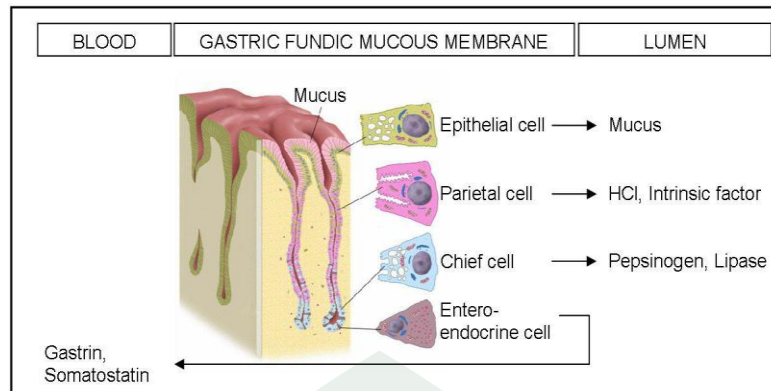
b. Sekresi lambung

Sekresi getah lambung dimulai pada saat makan. Hal ini sering disebut “tahap fisik”. Makanan yang masuk ke dalam lambung menimbulkan rangsangan kimiawi dan menyebabkan dinding lambung melepaskan hormon

(perangsang kimiawi) yang disebut gastrin. Sekresi getah lambung dapat dihalangi oleh saraf simpatis.

Kelenjar dalam lapisan mukosa lambung mengeluarkan yang terdiri dari getah lambung, dan cairan pencernaan penting. Getah lambung merupakan cairan bening yang mengandung 0,4% asam hidroklorida (HCl). Asam klorida berfungsi untuk melarutkan partikel makanan, mengubah pepsinogen menjadi pepsin, menurunkan pH lambung sampai 1 atau 2. Selain itu asam hidroklorida berfungsi sebagai antiseptik dan desinfektan membuat mikroorganisme yang ikut bersama makanan tidak berbahaya. Lambung juga menghasilkan enzim-enzim pencernaan seperti *pepsin*, *rennin* dan *lipase lambung*.

Pepsin dihasilkan dari pepsinogen dengan bantuan asam hidroklorida dan bekerja dengan mengubah protein menjadi bahan yang mudah larut yang disebut pepton. Rennin adalah jenis ragi yang digunakan untuk membekukan susu. Sedangkan lipase lambung merupakan enzim yang berfungsi untuk memecah lemak, lipase lambung hanya terdapat di lambung dalam jumlah yang kecil. Dalam keadaan normal cairan lambung juga mengandung enzim yang dikenal sebagai *faktor pembuat darah dari castle*, enzim ini berperan dalam absorpsi vitamin B₁₂ (Bardonnet, P.L *et al*, 2006; Pearce, E.C, 2004; Mutschler, Ernst, 1999).

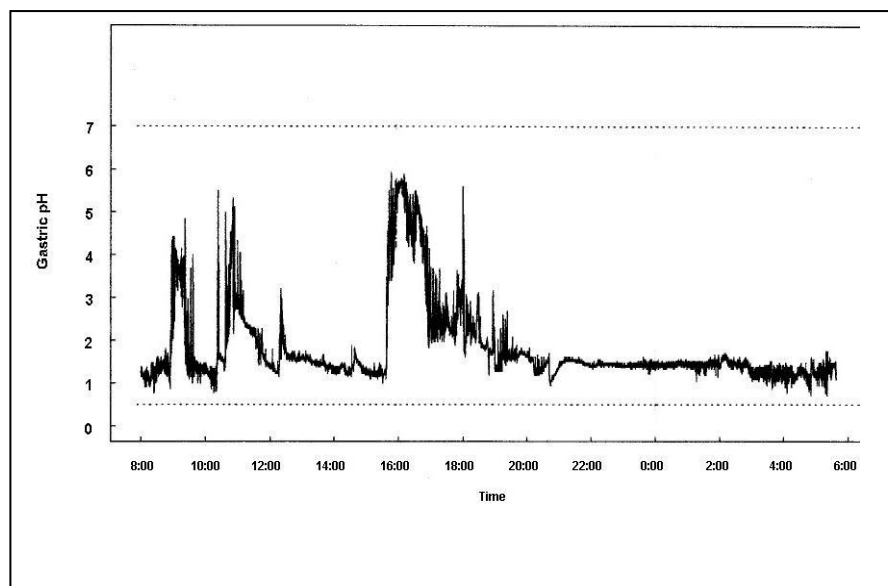


Gambar 2. Sel-sel mukosa fundus dan hasil sekresinya (Bardonnet, P.L *et al*, 2006)

c. pH

pH merupakan parameter yang tidak tetap. Bukan hanya karena adanya perbedaan antar individu, tetapi juga karena perbedaan sekresi H^+ yang disebabkan karena beberapa faktor. Sekresi asam juga dikendalikan oleh konsumsi nutrisi.

Dalam periode 24 jam nilai pH bervariasi antara 1 sampai 6 dengan pH rata-rata 3. Nilai pH bergantung pada irama sirkadian dengan sekresi asam yang tinggi pada malam hari dan rendah pada pagi hari (Bardonnet, P.L *et al*, 2006).



Gambar 3. Variasi pH intragastric selama 24 jam (Bardonnet, P. L *et al*, 2007).

1. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Bertahanya Sediaan Di Dalam Lambung

a. Anatomi dan Fisiologi Lambung

Anatomi dan fisiologi lambung berisi parameter-parameter yang harus dipertimbangkan dalam pengembangan sediaan gastroretensif. Misalnya untuk melewati katup *pyloric* masuk ke dalam usus kecil ukuran partikel harus berada dalam kisaran 1-2 mm (Nayak, A. K *et al*, 2010).

pH lambung dalam keadaan puasa adalah $\pm 1,5-2,0$ dan dalam keadaan makan adalah 2,0-6,0. Pemberian air dalam volume yang besar dengan sediaan oral dapat menaikkan pH lambung dari 6,0-9,0. Lambung tidak memiliki waktu untuk memproduksi asam dalam jumlah yang cukup ketika terjadi pengosongan cairan dari lambung, karena itu, pada umumnya obat-obat akan hancur dalam

keadaan lambung terisi makanan dari pada dalam keadaan puasa (Zate, S. U *et al*, 2010).

Parameter-parameter penting lainnya yang mengontrol *Gastric Retention Time* (GRT) dari sediaan oral meliputi densitas, ukuran dan bentuk sediaan, jumlah dan sifat makanan, kalori, postur, jenis kelamin, umur, tidur, *body mass index*, aktifitas fisik dan keadaan penyakit setiap individu (diabetes). Penggunaan obat-obatan yang mempunyai pengaruh besar terhadap waktu transit gastrointestinal misalnya antikolinergika (atropine, propantheline), opiat (codein), dan prokinetik agents (metoclopramide, cisapride). Berat molekul dan lipofilisitas obat tergantung pada keadaan ionisasi yang merupakan parameter penting.

b. Densitas

Densitas sediaan juga mempengaruhi kecepatan pengosongan lambung dan menentukan letak sediaan di dalam lambung. Sediaan dengan densitas yang lebih rendah dari pada isi lambung dapat mengapung diatas permukaan. Sedangkan densitas yang lebih tinggi akan tenggelam didasar lambung. Kedua posisi ini memungkinkan sediaan terpisah dari pylorus. Densitas $< 1,0 \text{ gr/cm}^3$ diperlukan untuk menunjukkan sifat floating.

c. Ukuran dan Bentuk Sediaan

Bentuk dan ukuran sediaan sangat penting dalam merancang sediaan padat tunggal agar tidak dicerna. *Gastric Residence Time* (GRT) sediaan non-floating berubah-ubah dan tergantung pada ukuran, dimana berukuran besar, sedang, ataupun kecil. Dalam banyak kasus sediaan yang lebih besar akan meningkatkan GRT dalam kaitannya dengan ukuran yang besar dari sediaan sehingga tidak dapat melalui dengan cepat *pyloric antrum* ke dalam usus. Sediaan harus memiliki diameter lebih dari 7,5 mm. *Ring-shaped* dan *tetrahedron-shaped* memiliki GRT yang lebih baik dibandingkan dengan bentuk lainnya.

d. Jumlah dan Sifat Makanan

Jumlah, viskositas dan volume makanan, nilai kalori dan frekwensi pemberian memberikan pengaruh yang sangat besar pada masa tinggal sediaan di dalam lambung. Ada atau tidaknya makanan dalam saluran gastrointestinal (GIT) mempengaruhi *Gastric Residence Time* (GRT) dari sediaan. Biasanya adanya makanan di dalam saluran gastrointestinal akan meningkatkan GRT dan dengan demikian, absorpsi obat akan meningkat bila dibiarkan berada pada sisi absorpsi dalam jangka waktu yang lama. Juga, penambahan asam dan nilai kalori memperlihatkan penurunan *Gastric Emptying Time* (GET), dimana dapat meningkatkan masa tinggal sediaan di dalam lambung.

e. Pengaruh Jenis Kelamin, Postur dan Umur

Secara umum wanita memiliki kecepatan pengosongan lambung yang lebih lambat dari pada pria. Dari penelitian yang dilakukan oleh Mojaverian *et al* mengungkapkan bahwa wanita menunjukkan GRT dalam keadaan berjalan lebih singkat daripada laki-laki, dan waktu pengosongan lambung pada wanita lebih lambat daripada laki-laki. Pengaruh postur tidak memberikan perbedaan yang nyata dalam hal *Gastric Retention Time* (GRT) untuk setiap individu dalam keadaan tegak, berjalan dan terlentang. Pada orang yang sudah tua kemampuan pengosongan lambung telah mengalami kemunduran. Disisi lain, penelitian dilakukan pada manusia oleh Gansbeke *et al* terhadap sediaan floating dan non-floating dengan perlakuan yang berbeda. Dalam posisi tegak, sediaan floating mengapung diatas isi lambung dan tinggal dalam waktu yang lama, memperpanjang GRT. Tetapi sediaan non-floating tetap dibagian bawah lambung dan mengalami pengosongan yang lebih cepat selama terjadi kontraksi peristaltik, dan sediaan floating tinggal jauh dari pylorus. Akan tetapi dalam keadaan terlentang sediaan floating dikeluarkan cepat daripada sediaan non-floating dengan ukuran yang sama (Garg, R *et al*, 2008; Nayak, A. K *et al*, 2010).

B. Sistem Penghantaran Obat Bio/Mukoadhesif (BDDS)

Sejak tahun 1980-an Professor Joseph R. Robinson dari universitas Wisconsin merintis sebuah konsep bioadhesi sebagai sebuah strategi untuk memperpanjang waktu

tinggal dari berbagai obat diatas permukaan mata. Selain itu telah dikembangkan sediaan mukoadhesif gastrointestinal seperti disk, mikrosper, dan tablet (Zate, S. U *et al*, 2010).

Secara umum, bioadhesi merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan semua interaksi adhesif dengan substansi biologi. Sedangkan mukoadhesi hanya untuk mendeskripsikan ikatan yang melibatkan mukus atau permukaan mukosa. Sistem ini dirancang untuk mengendalikan pelepasan dan absorpsi obat yang terlokalisasi pada sisi spesifik serta memperpanjang waktu tinggal obat pada sisi pemberian.

Bentuk sediaan mukoadhesif berpotensi untuk memperbaiki dan meningkatkan bioavailabilitas obat, selain itu bentuk sediaan ini memunculkan interaksi yang kuat antara polimer dan lapisan mukus jaringan untuk membantu meningkatkan waktu kontak (Winantari, A. N *dkk*, 2010). Sistem penghantaran obat mukoadhesif meliputi:

1. *Gastrointestinal delivery system*
2. *Sublingual delivery system*
3. *Vaginal delivery system*
4. *Nasal delivery system*
5. *Ocular delivery system*
6. *Rectal delivery system*
7. *Buccal delivery system* (Rajput, G. C *et al*, 2010).

C. Mekanisme Bio/Mukoadhesif

Pemahaman yang lengkap bagaimana dan mengapa makromolekul tertentu melekat pada permukaan mukus belum didapatkan, tetapi beberapa tahap-tahap dalam proses ini berlaku secara umum, setidaknya untuk sistem padat. Beberapa teori dikemukakan untuk menjelaskan mekanisme dasar dari bioadhesi, yaitu:

1. Electronic theory

Menurut teori ini transfer elektron terjadi ketika adanya kontak dari polimer mukoadhesif dengan jaringan glikoprotein mukus karena perbedaan struktur elektronik. Hal ini mengakibatkan pembentukan lapisan listrik antarmuka, misalnya interaksi antara polimer chitosan yang bermuatan positif dan permukaan mukosa yang bermuatan negatif yang menjadi adhesif dan memberikan kontak yang baik antara sediaan dengan jaringan.

2. Absorption theory

Menurut teori ini, setelah awal kontak antara dua permukaan, bahan melekat karena gaya yang bekerja antara atom-atom di kedua permukaan. Dua jenis ikatan kimia yang dihasilkan dari permukaan tersebut dapat dibedakan sebagai ikatan kimia yang bersifat kovalen dan ikatan kimia yang mempunyai banyak perbedaan gaya tarik permukaan meliputi gaya elektrostatis, gaya Van Der Waals, ikatan hidrogen dan hidrofobik.

3. *Diffusion theory*

Menurut teori ini, rantai-rantai polimer dan mukus bercampur untuk membentuk ikatan adhesif semipermanen yang cukup dalam. Ukuran yang pasti bagaimana rantai polimer menembus mukus bergantung pada koefisien difusi dan waktu kontak.

4. *Wetting theory*

Teori ini mengemukakan bahwa jika sudut kontak cairan pada permukaan substrat lebih rendah, maka afinitas lebih besar untuk cairan kepada permukaan substrat. Jika dua permukaan substrat mengadakan kontak satu sama lain dengan adanya cairan, cairan mungkin bertindak sebagai bahan perekat diantara permukaan substrat.

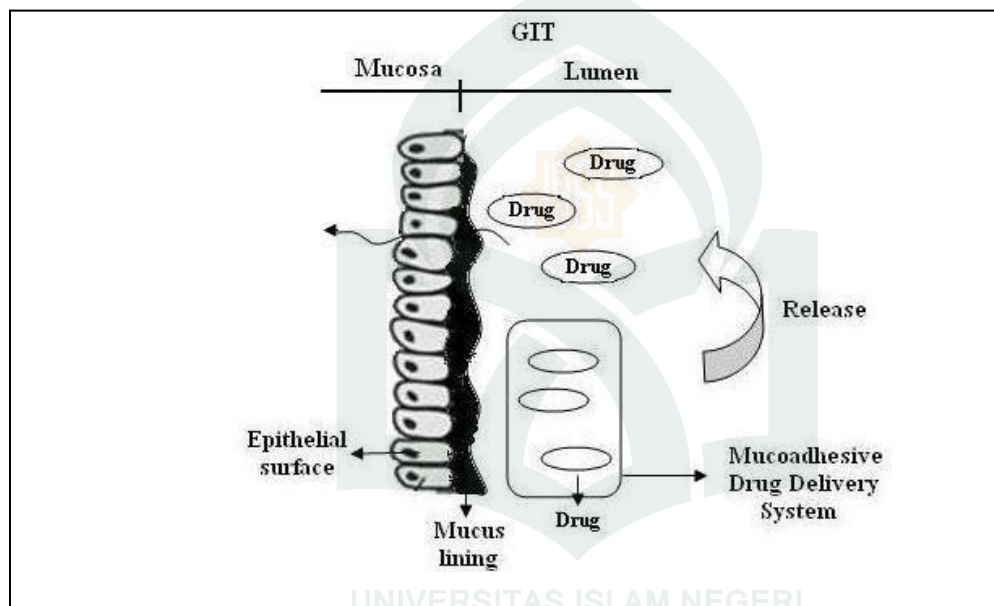
5. *Cohesive theory*

Teori kohesi mengemukakan bahwa sebagian besar peristiwa bioadhesif dalam kaitannya dengan interaksi antar molekul.

Berdasarkan teori diatas, proses bioadhesi dapat diklasifikasikan kedalam dua kelompok besar, yaitu kimia (*electronic* dan *absorption theory*) dan fisika (*wetting*, *diffusion* dan *cohesive theory*) (Parmar, Harshad *et al*, 2010; Nayak, A. K *et al*, 2010).

Mekanisme pelekatan sediaan mukoadhesif pada mukus diawali dengan adanya kontak antara sediaan dengan mukus, dilanjutkan dengan adanya interpenetrasi polimer ke dalam mukus. Ada dua ikatan kimia yang terjadi pada bioadhesi yaitu ikatan

kovalen, ikatan ini tidak diinginkan karena sangat kuat. Yang kedua adalah ikatan yang disebabkan karena gaya tarik-menarik antara gugus molekul yang berbeda, seperti gaya elektrostatik, Van Der Waals, ikatan hidrogen dan hidrofob. Komponen utama mukus yang bertanggungjawab pada sifat adhesi dan kohesinya adalah glikoprotein (Indrawati, Teti *dkk*, 2005).



Gambar 5. Mekanisme mukoadhesif (Parmar, Harshad *et al*, 2010).

Dalam sistem biologis, bioadhesif dapat dibedakan dalam empat jenis, yaitu:

1. Pelekatan antara sel normal dengan sel normal yang lain
2. Pelekatan antara sel dengan benda asing
3. Pelekatan antara sel normal dengan sel patologik
4. Pelekatan antara bahan perekat dengan substansi biologis (Rajput, G. C *et al*, 2010).

D. Polimer Sistem Penghantaran Obat Mukoadhesif

Polimer bio/mukoadhesif adalah bahan alam atau sintetis yang mampu untuk melekat pada membran biologis atau lapisan mukus saluran gastrointestinal (GIT). Karakteristik untuk polimer bio/mukoadhesif antara lain:

1. Polimer dan hasil degradasinya harus non toksik dan tidak diabsorpsi dari saluran GI
2. Tidak mengiritasi membran mukosa
3. Membentuk ikatan kuat non kovalen dengan permukaan mukosa
4. Melekat dengan cepat pada jaringan lunak dan berlangsung pada sisi yang spesifik
5. Mudah dalam penyatuannya dengan obat dan tidak menghalangi pelepasannya
6. Polimer-polimer tidak terurai pada penyimpanan atau selama waktu penyimpanan sediaan
7. Harganya murah sehingga bila dibuat sediaan tetap kompetitif (Surana, Anand, S *et al*, 2010; Zate, S. U *et al*, 2010; Rajput, G. C *et al*, 2010).

Ada dua kelompok besar polimer mukoadhesif yaitu polimer hidrofilik dan hidrogel. Dalam golongan yang luas polimer-polimer hidrofilik yang berisi gugus karboksilat memperlihatkan sifat mukoadhesif yang baik seperti poly vinyl pyrrolidone (PVP), metil selulosa (MC), sodium karboksi metil selulosa (SCMC), hidroksi propil selulosa (HPC) dan turunan selulosa lainnya.

Golongan hidrogel merupakan polimer biomaterial yang memperlihatkan karakteristik dasar dari suatu hidrogel yang mengembang karena adanya interaksi

penyerapan air dan melekat pada mukus yang menutupi epitel (Rajput, G. C *et al*, 2010).

Tabel 1. Contoh polimer mukoadhesif (Zate, S. U *et al*, 2110; Rajput *et al*, 2010).

CATIONIC POLYMERS	Chitosan dan turunannya(Hydrogel polymers)
ANIONIC POLYMERS	Polyacrylic acid (Hydrophilic soluble polymer)
	Karbopol 934P, 971P, 980 (Hydrogel polymers)
	Polycarbophil (Hydrogel polymers)
	Poly(methacrylic acid)
	Sodium alginate
NON-IONIC POLYMERS	Methocel (HPMC) K100M, K15M, K4M
	Hydroxyethylcellulose (HEC)
	Hydroxypropylcellulose(HPC)
	Polyoxyethylene (POE)
	Eudragit- NE30D (Hydrogel polymer)

Robinson dan timnya menggunakan teknik fluoresens, dan menyimpulkan bahwa:

1. Polimer-polimer kationik dan ionik lebih efektif pengikatannya dari pada polimer-polimer netral

2. Polianion lebih baik daripada polikation dalam hubungannya dengan pengikatan/ketoksikan, dan selanjutnya bahwa polimer-polimer yang tidak larut air memberikan fleksibilitas yang besar pada sediaan dibandingkan dengan polimer-polimer yang lebih cepat atau lebih lambat kehancurannya dalam air
3. Polimer-polimer anionik dengan gugus sulfat mengikat lebih efektif dari pada yang mengandung gugus karboksilat
4. Tingkat pengikatan sebanding dengan harga densitas pada polimer
5. Polimer-polimer yang daya ikatannya tinggi meliputi karboksi metil selulosa, gelatin, asam hyaluronik, karbopol dan polikarbofil (Rajput, G. C *et al*, 2010).

Pengikatan polimer-polimer dengan permukaan musin-epitel dapat dikategorikan kedalam 3 bagian, yaitu:

1. Hydration-mediated adhesion

Khusus polimer-polimer hidrofilik cenderung untuk menarik air dalam jumlah besar dan menjadi lengket, dengan demikian akan memperoleh sifat bioadhesif.

2. Bonding-mediated adhesion

Pelekatan polimer-polimer pada permukaan mukus atau sel epitel melibatkan berbagai mekanisme pengikatan, meliputi *physical-mechanical bonding* dan *chemical bonding*. *Physical-mechanical bonds* dapat dihasilkan dari penyisipan bahan adhesif ke dalam celah atau lipatan mukosa. *Chemical bonds* mungkin

memiliki sifat salah satu dari ikatan kovalen (primer) atau ionik (sekunder). Ikatan-ikatan kimia sekunder terdiri dari interaksi yang tersebar dengan kata lain interaksi Van Der Waals, dan interaksi spesifik yang lebih kuat seperti ikatan hydrogen. Kelompok gugus fungsional yang bertanggungjawab untuk membentuk ikatan hydrogen adalah gugus hidroksil dan karboksil.

3. *Receptor-mediated adhesion*

Polimer-polimer tertentu dapat terikat pada sisi reseptor spesifik di permukaan sel, dengan demikian dapat meningkatkan waktu tinggal sediaan di dalam lambung. Salah satu contohnya yaitu lektin yang berinteraksi secara spesifik golongan-golongan gula yang terdapat di dalam mukus atau pada glikokaliks (Surana, Anand. S *et al*, 2010).

Penelitian kearah polimer-polimer dengan berbagi karakteristik molekul mendorong pada sejumlah kesimpulan mengenai karakteristik polimer yang diperlukan untuk mukoadhesif. Sifat-sifat yang menunjukkan mukoadhesi yang baik diringkas sebagai berikut:

1. Kelompok ikatan hidrogen yang kuat (-OH dan -COOH)
2. Muatan anionik yang kuat
3. Cukup fleksibel untuk menembus jaringan mukus atau celah jaringan
4. Tegangan permukaan yang cukup untuk menyebar ke dalam lapisan mukus
5. Berat molekul yang tinggi (Rajput, G. C *et al*, 2010; Zate, S. U *et al*, 2010).

E. Faktor-faktor Yang Mempengaruhi Mukoadhesif

1. Faktor-faktor yang berhubungan dengan polimer

a. Berat molekul

Berat molekul yang optimal untuk bioadhesi yang maksimal bergantung pada jenis polimer mukoadhesif. Secara umum dipahami bahwa awal yang dibutuhkan untuk keberhasilan mukoadhesif adalah berat molekul paling kurang 100.000. Sebagai contoh, poli etilen glikol (PEG), dengan berat molekul 20.000 memiliki sedikit sifat adhesi, sedangkan PEG dengan berat molekul 200.000 dapat meningkatkan sifat mukoadhesif dan PEG dengan berat molekul 400.000 memiliki sifat mukoadhesif yang lebih besar. Meningkatnya sifat mukoadhesif berhubungan linear dengan peningkatan berat molekul, secara tidak langsung menyatakan dua hal, yaitu;

1. Interpenetrasi lebih kritis untuk polimer-polimer dengan berat molekul yang rendah untuk mukoadhesif yang baik
2. Belitan-belitan penting untuk polimer-polimer dengan berat molekul tinggi

Daya lekat tidak berhubungan lurus dengan struktur, perbandingan, dan perbedaan arah. Kekuatan adhesi dextran dengan berat molekul tinggi

19.500.000 sama dengan PEG dengan berat molekul 200.000. Alasan untuk kesamaan ini adalah konformasi heliks dextran melindungi banyak gugus adhesif, yang terutama bertanggungjawab untuk adhesi, tidak sama dengan konformasi dari PEG.

b. Konsentrasi polimer aktif

Konsentrasi optimal bagi polimer mukoadhesif untuk menghasilkan bioadhesif yang maksimal. Dalam konsentrasi yang tinggi, melebihi level optimal, akan menurunkan kekuatan adhesi secara signifikan karena molekul akan tergulung menjadi terpisah dari medium, dengan demikian rantai yang ada untuk interpenetrasi menjadi terbatas.

c. Fleksibilitas rantai polimer

Fleksibilitas rantai merupakan hal yang kritis untuk interpenetrasi dan belitan. Seperti polimer-polimer yang larut air menjadi *crosslinked*, mobilitas dari suatu rantai polimer berkurang dan dengan demikian panjang efektif rantai yang dapat menembus ke dalam lapisan mukus berkurang, dimana akan mengurangi kekuatan mukoadhesif.

d. Penyesuaian ruang

Selain berat molekul atau panjang rantai, penyesuaian ruang dari molekul juga penting. Meskipun berat molekul tinggi 19.500. 000 bagi dextran, memiliki kekuatan adhesi yang serupa dengan PEG, dengan berat molekul

200.000. Konformasi heliks dextran mungkin melindungi banyak gugus adhesif aktif, yang terutama bertanggungjawab untuk adhesi, tidak seperti PEG, dimana memiliki konformasi yang linear.

e. Pengembangan

Sifat mengembang berhubungan dengan mukoadhesifnya sendiri dan lingkungannya. Pengembangan bergantung pada konsentrasi polimer, kekuatan ion, dan kehadiran air. Selama proses dinamis dari bioadhesif, bioadhesif maksimal *in vitro* terjadi dengan kadar air optimum. Overhidrasi mengakibatkan bentuk *mucilago* licin tanpa pelelekatan.

2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan lingkungan

a. pH polimer-permukaan substrat

pH dapat mempengaruhi muatan pada permukaan mukus maupun ionisasi polimer-polimer mukoadhesif. Mukus dapat memiliki harga densitas yang berbeda tergantung pada pH dalam kaitannya dengan perbedaan disosiasi dari gugus fungsi pada sebagian karbohidrat dan asam amino dari kekuatan polipeptida. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pH dari medium penting untuk tingkat hidrasi *cross-linked* asam polisiklik, memperlihatkan secara konsisten peningkatan pada pH 4 sampai pH 7, dan kemudian berkurang pada kadar alkali atau kekuatan ion meningkat, sebagai contoh polikarbofil tidak memperlihatkan sifat mukoadhesi yang kuat diatas pH 5 karena tidak

bermuatan, mengalami ionisasi, gugus karbofil bereaksi dengan molekul mukus, barangkali menyambung sejumlah ikatan-ikatan hidrogen. Akan tetapi, pada pH tinggi rantai memanjang secara penuh dalam kaitannya dengan penolakan elektrostatik karboksil yang merusak anion.

b. Kekuatan yang digunakan

Untuk tingkat sistem mukoadhesif padat, adalah perlu untuk menetapkan kekuatan yang digunakan. Polimer apapun, poli (asam akrilat/divinil benzene) atau Karbopol 934, kekuatan adhesi meningkat dengan penerapan kekuatan atau dengan lamanya penggunaannya, sampai optimum. Penerapan tekanan awal ke sisi kontak mukoadhesif dapat memperdalam interpenetrasi. Jika dipergunakan tekanan tinggi untuk waktu yang cukup lama, polimer-polimer menjadi mukoadhesif meskipun mereka tidak memiliki interaksi menarik dengan musin.

c. Permulaan waktu kontak

Waktu kontak antara mukoadhesif dengan lapisan mukus menentukan tingkat pengembangan dan interpenetrasi rantai polimer-polimer mukoadhesif. Semakin meningkat kekuatan mukoadhesif ketika permulaan waktu kontak meningkat.

3. Faktor-faktor Fisiologi

a. Pergantian musin

Sifat pergantian molekul musin dari lapisan mukus penting untuk dua alasan. Pertama, pergantian musin dapat membatasi waktu tinggal dari mukoadhesif pada lapisan mukus. Tidak masalah seberapa tinggi kekuatan mukoadhesif, mereka dilepaskan dari permukaan dalam kaitannya dengan pergantian musin. Kecepatan pergantian mungkin berbeda dihadapan mukoadhesif, tetapi tidak ada informasi yang sesuai untuk aspek ini. Kedua, pergantian musin menghasilkan sejumlah substansi molekul yang larut dalam molekul musin. Molekul-molekul ini berinteraksi dengan mukoadhesif sebelum mereka berinteraksi dengan lapisan mukus. Permukaan yang kotor tidak baik untuk mukoadhesi pada permukaan jaringan. Pergantian musin bergantung pada faktor-faktor yang lain seperti kehadiran makanan. Lehr *et al* menghitung waktu pergantian musin dari 47-270 menit.

b. Keadaan penyakit

Sifat fisika-kimia mukus dikenali dari perubahan kondisi penyakit seperti pilek biasa, ulserasi lambung, *ulseratif colitis*, *sistik fibrosis*, dan infeksi jamur pada saluran reproduksi wanita, serta pembengkakan pada mata. Perubahan struktur mukus dalam kondisi ini belum dipahami dengan jelas. Jika

mukoadhesif digunakan dalam keadaan penyakit, sifat mukoadhesif perlu dievaluasi di bawah kondisi yang sama (Rajput, G. C *et al*, 2010; Zate, S. U *et al*, 2010; Garg, R *et al*, 2010).

F. Uraian Umum Gelatin

Uraian Hewan

1. Klasifikasi Ikan Kakap Putih (Direktorat Jenderal Perikanan,1994)

Filum	:	Chordata
Sub filum	:	Vertebrata
Kelas	:	Pisces
Sub kelas	:	Teleostei
Ordo	:	Percomorphi
Sub ordo	:	Perciodea
Famili	:	Centropornidae
Genus	:	Lates
Spesies	:	<i>Lates calcariver</i>

2. Morfologi Hewan

Nama kakap diberikan kepada kelompok ikan yang termasuk tiga genus yaitu *Lutjanus*, *Latidae* dan *Labotidae*. Ciri-ciri ikan kakap mempunyai tubuh yang memanjang dan melebar, gepeng atau lonjong, kepala cembung atau sedikit cekung. Jenis ikan ini umumnya bermulut lebar

dan agak menjorok ke muka, gigi konikel pada taring-taringnya tersusun dalam satu atau dua baris dengan serangkaian gigi caninnya yang berada pada bagian depan. Ikan ini mengalami pembesaran dengan bentuk segitiga maupun bentuk V dengan atau tanpa penambahan pada bagian ujung maupun penajaman. Bagian bawah pra penutup insang bergerigi dengan ujung berbentuk tonjolan yang tajam. Sirip punggung dan sirip duburnya terdiri dari jari-jari keras dan jari-jari lunak. Sirip punggung umumnya berkesinambungan dan berlekuk pada bagian antara yang berduri keras dan bagian yang berduri lunak. Batas belakang ekornya agak cekung dengan kedua ujung sedikit tumpul. Warna sangat bervariasi, mulai dari yang kemerahan, kekuningan, kelabu hingga kecoklatan. Ada yang 15 mempunyai garis-garis berwarna gelap dan terkadang dijumpai adanya bercak kehitaman pada sisi tubuh sebelah atas tepat di bawah awal sirip punggung berjari lunak.

3. Kolagen

Kolagen merupakan komponen struktural utama dari jaringan ikat putih (white connective tissue) yang meliputi hampir 30 persen dari total protein pada jaringan dan organ tubuh vertebrata dan invertebrata. Pada mamalia, kolagen terdapat di kulit, tendon, tulang rawan dan jaringan ikat. Demikian juga pada

burung dan ikan, sedangkan pada avertebrata kolagen terdapat pada dinding sel (Junianto, dkk. 2006).

Protein ini memiliki sifat kurang larut, amorf, dapat memanjang dan berkontraksi. Protein serabut ini tidak dapat larut dalam pelarut encer, sukar dimurnikan, susunan molekulnya dari rantai molekul yang panjang sejajar dan tidak membentuk kristal (Haris, M.Azwar. dkk. 2008).

Eastoe (1997) menerangkan bahwa bahan dasar dan kelompok hewan yang mempunyai sumber kolagen yang tertinggi dan dapat dijadikan gelatin adalah sebagai berikut (Haris, M.Azwar. dkk. 2008) :

- a. Tulang: mamalia (sapi, babi, kelinci), burung, reptile, ikan (cod, halibut, *elasmobranchs*)
- b. Kulit: mamalia, reptil (buaya, ular), ikan, (*elasmobranchs*)
- c. Tulang rawan: burung ayam, ikan
- d. Tendon: burung/ayam

Elemen dasar penyusun kolagen adalah tropokolagen yang terdiri dari tiga rantai polipeptida yaitu L, R dan S. Kombinasi yang berbeda dari tiga rantai tersebut akan menghasilkan tipe molekul tropokolagen yang berbeda. Tropokolagen mempunyai bobot molekul 360.000 dengan panjang diameter masing-masing 3.000 Å dan 14 Å . Struktur molekulnya sebanding dengan struktur polyglisine II atau poly-L-proline II, dengan rantai heliks polipeptidanya

distabilkan oleh ikatan hidrogen. Rantai asam aminonya merupakan pengulangan rantai gly-pro-hypro. Selain ikatan hidrogen, ikatan van der Waals juga berperan dalam menstabilkan struktur (Joharman, 2006).

Kolagen perlu diberi perlakuan awal untuk mengubahnya menjadi bentuk yang dapat diekstraksi. Kolagen akan terputus jika terkena asam kuat dan basa kuat, dan mengalami transformasi dari bentuk untaian tidak larut dan tidak tercerna menjadi gelatin yang dapat larut dalam air panas (Joharman, 2006).

Tropokolagen akan terdenaturasi oleh pemanasan atau perlakuan dengan zat seperti asam, basa, urea, dan potasium permanganat. Selain itu, serabut kolagen dapat mengalami penyusutan jika dipanaskan di atas suhu penyusutannya (T_s). Suhu penyusutan (T_s) kolagen ikan adalah 45°C. Jika kolagen dipanaskan pada $T > T_s$ (misalnya 65 – 70°C), serabut triple heliks yang dipecah menjadi lebih panjang. Pemecahan struktur tersebut menjadi lilitan acak yang larut dalam air inilah yang disebut gelatin (Junianto, et al. 2006).

4. Pengertian Gelatin

Nama gelatin berasal dari bahasa latin "gelare", berarti membuat beku dan merupakan senyawa yang tidak pernah terjadi secara alami. Gelatin adalah hidrokoloid yang berasal dari hewan yang berfungsi untuk meningkatkan kekentalan dan membentuk gel dalam berbagai produk pangan (Joharman, 2006).

Gelatin merupakan protein tidak berwarna, transparan, substansi amorf, fleksibel pada kondisi kering, mengandung 16 hingga 18 persen air. Warna gelatin tergantung pada bahan baku yang digunakan, metode pembuatan, dan jumlah ekstraksi. Secara umum, warna gelatin tidak mempengaruhi kegunaannya (Glicksman, 1969).

Struktur konfigurasi kimia gelatin ditunjukkan pada Gambar berikut:



Konfigurasi kimia gelatin (Poppe, 1992)

Pada rumus struktur gelatin terlihat bahwa gelatin mengandung glisin, prolin dan hidroksiprolin. Glisin adalah asam amino yang paling sederhana dan terdapat pada skleroprotein. Pada tahun 1820 Braconnot menemukan glisin dari hasil hidrolisis gelatin. Sedangkan Prolin dan hidroksiprolin merupakan asam amini heterosiklik yang dapat diperoleh dari produksi kasein. Kolagen banyak mengandung prolin dan hidroksiprolin (Anna, 2006).

5. Uraian Gelatin (FI,1979)

Nama resmi	:	GELATINUM
Pemerian	:	Lembaran, kepingan, serbuk atau butiran, tidak berwarna atau kekuningan pucat, bau dan rasa lemah.
Kelarutan	:	jika direndam dalam air mengembang dan menjadi lunak, berangsur-angsur menyerap air 5 sampai 10 kali bobotnya, larut dalam air panas dan jika didinginkan berbentuk gundir, tidak larut dalam etanol (95%) P, dalam kloroform P dan dalam eter P, larut dalam campuran gliserol P dan air, jika dipanaskan lebih mudah larut, larut dalam asam asetat P.
Penyimpanan	:	dalam wadah tertutup baik
Khasiat	:	Zat tambahan

6. Fungsi Gelatin

Secara umum fungsi gelatin untuk produk pangan adalah sebagai zat pengental, penggumpal, pengemulsi, penstabil, pembentuk busa, menghindari sineresis, pengikat air, memperbaiki konsistensi, pelapis tipis, pemer kaya gizi, pengawet, dan lain-lain (Hermanianto, 2004).

Disamping itu, untuk menjernihkan minuman seringkali digunakan senyawa golongan protein yaitu gelatin. Penambahan gelatin pada sari buah akan membentuk kompleks gelatin-tannin yang dapat diendapkan kemudian dipisahkan. Pada konsentrasi rendah gelatin dan bahan penjernih yang bersifat larut lainnya bertindak sebagai koloid pelindung (Kasjian, dkk, 2007).

7. Sumber Gelatin

Gelatin adalah protein yang diperoleh dari jaringan kolagen hewan yang terdapat pada kulit, tulang, dan jaringan ikat (Karim, A.A. 2009).

8. Stabilitas Gelatin dan Penguraian Gelatin

Gelatin kering stabil pada udara terbuka. Larutan gelatin juga stabil dalam jangka waktu yang lama jika disimpan dalam udara sejuk dan kondisi steril. Pada temperatur kira-kira diatas 50°C larutan gelatin secara perlahan-lahan dapat mengalami depolimerisasi dan kekuatan gelnya dapat berkurang. Proses depolimerisasi dapat meningkat secara cepat pada suhu diatas 65°C dan kekuatan gelnya berkurang separuhnya ketika larutan dipanaskan pada suhu 80°C selama 1

jam. Gelatin dapat disterilkan dengan panas kering. Penyimpanannya yaitu pada tempat sejuk dan kering (Kibbe, 2000).

M. Tinjauan agama

1. Kedudukan kesehatan dalam islam

Islam memiliki perbedaan yang nyata dengan agama-agama lain di muka bumi ini. Islam sebagai agama yang sempurna tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan sang Khalik, namun islam memiliki aturan dan tuntunan yang komprehensif, harmonis, jelas dan logis. Salah satu kelebihan islam adalah perspektif islam dalam mengajarkan kesehatan bagi individu dan masyarakat.

Tujuan islam mengajarkan hidup yang bersih dan sehat adalah menciptakan individu dan masyarakat yang sehat jasmani, rohani dan sosial sehingga umat manusia mampu menjadi umat yang pilihan. Islam memandang bahwa kesehatan adalah nikmat dan karunia Allah SWT yang wajib untuk disyukuri.

Diantara perhatian Islam kepada kesehatan, adalah perintah dan anjuran menjaga kebersihan. Demikian dapat dipahami, jika pembahasan ulama fiqh dalam khazanah intelektual mereka, selalu diawali dengan Thaharah. Bahasan mengenai kesucian atau kebersihan, bersih dari hadats besar dengan mandi junub, atau hadats kecil dengan berwudhu, bersih dari najis dan kotoran. Demikian juga

selain wudhu, syarat sah shalat adalah bersih pakaian, tempat dari segala najis dan kotoran yang menodai.

Salah satu sifat manusia yang secara tegas dicintai Allah adalah orang yang menjaga kebersihan. Kebersihan digandengkan dengan taubat dalam surat Al-Baqarah (2): 222:

إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ التَّوَّابِينَ وَيُحِبُّ الْأَمَّةَ طَهْرِينَ ﴿٢٢٢﴾

Terjemahan:

“...Sesungguhnya Allah senang kepada orang yang bertobat, dan senang kepada orang yang membersihkan diri” (Q. S. Al-Baqarah (2): 222).

Taubat menghasilkan kesehatan mental, sedangkan kebersihan lahiriah menghasilkan kesehatan fisik (Shihab, Quraish, 1996).

2. Tinjauan islam terhadap penyakit dan pengobatan

Allah SWT menciptakan makhluk-Nya dengan memberikan cobaan dan ujian, lalu menuntut konsekuensi kesenangan, yaitu bersyukur dan konsekuensi kesusahan yaitu bersabar. Banyak dalil-dalil yang menunjukkan bahwa musibah, penderitaan dan penyakit merupakan hal yang lazim bagi manusia dan semua itu pasti menimpa mereka, untuk mewujudkan peribadahan kepada Allah SWT semata serta untuk melihat siapa yang paling baik amalannya (Yazid, 2010). Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT dalam surah Al Mulk (67): 2:

الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ لِيَبْلُوَكُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا ۚ وَهُوَ الْعَزِيزُ الرَّحِيمُ ﴿٢﴾

Terjemahan:

“Yang menjadikan mati dan hidup, supaya dia menguji kamu, siapa di antara kamu yang lebih baik amalnya. dan dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun” (Q. S. Al Mulk (67): 2).

Pada ayat tersebut terdapat kata *ahsanu* artinya yang terbaik. Terdapat keterkaitan yang sangat erat antara ayat tersebut dengan penelitian ini. Dalam penelitian ini dilakukan formulasi granul mukhoadesif menggunakan gelatin tulang ikan kakap putih, untuk mengetahui dimana yang terbaik dalam pembuatan granul itu apakah pada gelatin komersial ataukah pada gelatin tulang ikan kakap, maka dari itu dilakukan penelitian antara perbedaan keduanya dan akhirnya diperoleh granul yang terbaik yang bisa dilanjutkan untuk Formulasi granul kedalam bentuk sediaan mukoadhesif.

Penyakit merupakan bagian dari cobaan Allah SWT yang diberikan kepada hamba-Nya. Sesungguhnya cobaan-cobaan itu merupakan *sunnatullah* yang telah ditetapkan berdasarkan hikmah dan rahmat-Nya. Seiring dengan perkembangan zaman penyakit-penyakit tersebut terus bertambah, baik yang sudah diketahui obatnya ataupun yang belum diketahui. Tetapi secara umum setiap penyakit pasti ada obatnya. Sebagaimana yang diriwayatkan oleh Muslim dari hadits Abu Zubair, dari Jabir bin Abdillah, dari Nabi Muhammad SAW. Beliau bersabda :

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya:

“Masing-masing penyakit pasti ada obatnya. Kalau obat sudah mengenai penyakit, penyakit itu pasti akan sembuh dengan izin Allah Azza wa jalla” (H.R. Muslim).

Dalam shahih Al-Bukhari dan Muslim, dari Abu Hurairah bahwa ia berkata : Rasulullah SAW. Bersabda :

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

Artinya :

“Setiap kali Allah menurunkan penyakit, pasti Allah menurunkan obatnya” (H.R. Al-Bukhari).

Ungkapan, “*Setiap penyakit ada obatnya,*” artinya bisa bersifat umum, sehingga termasuk di dalamnya penyakit-penyakit mematikan dan berbagai penyakit yang tidak bisa disembuhkan oleh para dokter. Allah sendiri telah menjadikan untuk penyakit tersebut obat-obatan yang dapat menyembuhkannya. Akan tetapi ilmu tersebut tidak ditampakkan Allah kepada umat manusia, dan mereka tidak diperkenankan oleh Allah untuk menggapainya. Oleh sebab itu, kesembuhan terhadap penyakit dikaitkan oleh Rasulullah dengan proses “kecocokan” obat dengan penyakit yang diobati. Karena setiap ciptaan Allah itu pasti ada penawarnya. Maka setiap penyakit pasti ada obatnya yang menjadi penawarnya agar penyakit itu sembuh. Itu merupakan poin lebih dari hanya sekedar keberadaan obat itu. Karena kalau obat itu diberikan dengan cara yang kurang tepat, dengan diberikan dosis yang berlebih dari stadium penyakitnya dalam pemakaiannya atau jumlahnya, atau kuantitasnya lebih dari yang seharusnya, justru itu bisa menyebabkan munculnya penyakit lain. Namun kalau

dosisnya kurang, juga tidak bisa mengobati dan pengobatan seperti ini tidaklah sempurna. Ketika orang yang diobati tidak menerima obat itu, atau obatnya tidak mengenai penyakitnya, maka tidak akan sembuh (Ar-Rumaikhon, 2008).

Rasul mengatakan sebuah prinsip dasar dalam pengobatan untuk setiap penyakit adalah perawatan (*ma anzala allahu daa; illa anzala lahu shifa'a-Kitaab al Tibb, al Bukhari*). Hal ini mendorong kita untuk mencari cara pengobatan. Dengan demikian, tradisi pengobatan ala Nabi tidak hanya berhenti pada pengajaran pengobatan oleh Rasulullah, melainkan untuk mendorong manusia agar terus mencari dan bereksperimen dengan ilmu pengobatan baru. Hal tersebut merupakan implikasi bahwa pengobatan ala Nabi tidaklah statis. Ada ruang untuk berkembang, bahkan memunculkan dasar ilmu yang baru. Implikasi-implikasi lainnya dari hadist ini adalah pengobatan tidak bertentangan dengan *qadar* (ketentuan awal). Keduanya baik penyakit maupun penyembuhannya adalah bagian dari *qadar* (Kasule, Omar Hasan, 2008).

Gelatin dari tulang ikan sangat penting artinya untuk Negara Indonesia yang mayoritas warganya adalah muslim. Gelatin yang terbuat dari tulang ikan sangat terjamin kehalalannya. Hal ini berkaitan dengan hukum syariat Islam yang mewajibkan pengikutnya untuk mengonsumsi sesuatu yang jelas kehalalannya. Mengonsumsi makanan yang halal dan baik merupakan wujud dari ketaatan dan ketakwaan kepada

Allah SWT. Hal ini terkait dengan perintah Allah kepada manusia sebagaimana yang tertera dalam Surat Al-Maidah : 88

وَكُلُوا مِمَّا رَزَقَكُمُ اللَّهُ حَلَالًا طَيِّبًا وَاتَّقُوا اللَّهَ الَّذِي أَنْتُمْ بِهِ
مُؤْمِنُونَ

Terjemahannya :

Dan makanlah makanan yang halal lagi baik (thayib) dari apa yang telah direzkan kepadamu dan bertakwalah kepada Allah dan kamu beriman kepada-NYA. (Departemen Agama RI, 176)

Memakan makanan yang halal dan baik akan bertentangan dengan keinginan syaitan yang menghendaki agar manusia terjerumus kepada yang haram. Hal tersebut terdapat pula dalam surat Al-Baqarah: 168

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ
الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

Terjemahannya:

Wahai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; karena sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu.

(Departemen Agama RI : 41)

Dengan kemajuan teknologi, gelatin banyak yang dimanfaatkan sebagai bahan baku, bahan tambahan, atau bahan penolong pada berbagai produk olahan. Salah satu contohnya adalah gelatin. Gelatin merupakan salah satu bahan tambahan yang umumnya digunakan untuk produk makanan. Gelatin dapat bersumber dari tulang babi dan tulang sapi. Jelas diketahui bahwa gelatin babi haram hukumnya untuk dikonsumsi dan gelatin sapi juga haram dikonsumsi bila dalam proses penyembelihannya tidak menyebut nama Allah. Disamping itu gelatin yang berasal dari sapi dikhawatirkan telah tercemar dengan virus antrax dan penyakit sapi gila.

Sedangkan pemanfaatan babi hukumnya haram, baik atas daging, lemak, maupun bagian-bagian lainnya. Babi merupakan hewan yang dalam tubuhnya mengandung parasit yang berbahaya bagi yang mengkonsumsinya yakni cacing pita. Dimana dapat menjadi parasit yang berbahaya dalam tubuh. Perlu diketahui bahwa asam lambung yang bertugas membunuh bakteri yang masuk bersama makanan, berdasarkan penelitian nampaknya tidak berpengaruh banyak terhadap cacing ini.

Allah dengan jelas telah mengharamkan hambanya untuk memakan bangkai, darah, daging babi, dan binatang yang disembelih tidak dengan menyebut nama-NYA. Sebagaimana dalam surat Al-Baqarah : 173

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ الْمَيْتَةَ وَالدَّمَ وَلَحْمَ الْخِنزِيرِ وَمَا أُهْلَ بِهِ لِغَيْرِ اللَّهِ
فَمَنْ أَضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَا إِثْمَ عَلَيْهِ إِنَّ اللَّهَ غَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٧٣﴾

Terjemahannya :

Sesungguhnya Allah hanya mengharamkan bagimu bangkai, darah, daging babi dan binatang yang (ketika disembelih) disebut (nama) selain Allah. Tetapi barang siapa dalam keadaan terpaksa (memakannya) sedang ia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka tidak ada dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.
(Departemen Agama RI : 42)

Makanan yang haram banyak membawa dampak buruk terutama bagi yang mengkonsumsinya. Memakan makanan yang haram dapat menyebabkan beberapa hal antara lain :

- Kehidupan menjadi tenteram. Hasil nutrisi dari makanan yang haram, akan memberikan berbagai masalah kesehatan dan kehidupan sehari-hari kita tidak ceria serta selalu merasa tertekan.
- Apabila kita mengonsumsi makanan yang haram, makanan tersebut akan menyatu dalam tubuh kita kemudian menjadi darah daging kita. Dan kemungkinan berbagai macam penyakit akan menyerang tubuh.

- Tubuh kita juga akan lebih mudah terserang berbagai jenis penyakit dan menyebabkan lemahnya sistem imun.
- Apabila tubuh badan kita dipenuhi dengan makanan haram, makanan tersebut akan menyebabkan kita berperangai buruk serta keras hati, berfikiran negatif, dan mudah berprasangka buruk terhadap orang lain.
- Kita akan lebih cenderung menjadi orang yang senang untuk meninggalkan sholat dan melakukan hal-hal yang dilarang oleh ALLAH.
- Sesungguhnya mengkonsumsi makanan haram adalah hasutan setan serta tipu daya dari orang-orang kafir.

Disamping itu Rasulullah SAW juga bersabda :

“Barang siapa memakan sesuap dari barang haram, maka tidak akan diterima shalatnya selama empat puluh hari” (HR. Abu Daud).

Menghadapi kasus seperti ini maka perlu digunakan alternatif lain sebagai penggantinya, yaitu gelatin dari tulang ikan. Gelatin dari tulang ikan halal untuk dikonsumsi.

Dengan demikian senantiasa di usahakan untuk menggunakan bahan-bahan yang halal, kecuali dalam keadaan darurat.

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Alat

Alat yang digunakan meliputi , alat uji Bioadesif *in vitro*, alat uji *wash off* (*desintegrator tester* USP ED 2L Electrolab), jangka sorong, mikro pipet (*Dragonmed*), neraca analitik, dan oven (*memmert*), pengayak no.16 dan 18 (*Retsch*), pH meter (*schoot*), Stopwatch.

B. Bahan

Bahan yang digunakan adalah, avicel PH 101 pa, akuades, gelatin komersia, Gelatin Tulang Ikan Kakap Putih (*Lates calcariver*), NaCl, HCl, kalium dihidrogen fosfat, NaOH, membran mukosa lambung dan usus halus (berasal dari tikus putih dengan bobot 250 g, dan larutan NaCl fisiologis

C. Metode Kerja

1. Pembuatan Granul Mukhoadesif

Bahan	Jumlah (%)	
	200 g	
	F1	F2
Gelatin	15	15
Avicel	85	85
Aquadest	qs	qs

Ket

F1 = Formula gelatin tulang ikan kakap putih

F2 = Formula gelatin komersial

Pembuatan granul mukoadesif dikerjakan dengan metode granulasi basah. Ditimbang 30g gelatin tulang ikan kakap putih dilarutkan dalam air 85 ml dan dipanaskan sehingga larut semua. Kemudian, ditambahkan serbuk avicel 170g kedalam campuran hingga terbentuk massa yang mudah dikepal. Massa kemudian diayak dengan ayakan 16 mesh dan dikeringkan pada suhu 50⁰C selama 60 menit. Perlakuan dilakukan yang sama dilakukan juga untuk gelatin komersial, Granul kering kemudian diayak melalui ayakan 18 mesh, Selanjutnya dilakukan evaluasi granul

2. Evaluasi granul

a. Kandungan lembab (%MC)

Granul siap cetak sebanyak 1,000 gram ditimbang (W), kemudian dikeringkan pada suhu 105° C sampai bobot tetap (W1) dan dihitung dengan menggunakan rumus:

$$\%MC = \frac{W - W1}{W1} \times 100$$

b. Uji sifat alir

Granul sebanyak 25,000 gram dimasukkan ke dalam corong uji waktu alir. Penutup corong dibuka sehingga granul keluar dan ditampung pada bidang datar. Waktu alir dicatat dan sudut diamnya dihitung dengan mengukur diameter dan tinggi tumpukan granul yang keluar dari mulut corong.

Rumus untuk menghitung sudut diam:

$$\tan \alpha = \frac{2h}{D}$$

Nilai dari α jarang dibawah 20° dan nilai sampai 40° menunjukkan potensi aliran yang baik. Diatas 50° serbuk hanya mengalir dengan susah, itupun jika mungkin (Lachman, Leon *et al*, 2007).

Untuk menghitung kecepatan alir granul digunakan rumus:

$$V = \frac{W}{t}$$

Dimana:

V = kecepatan alir granul

W = bobot granul

t = waktu alir granul

c. Uji kompresibilitas

Timbang 30,000 gram granul kemudian masukkan ke dalam gelas ukur dan catat volumenya. Granul kemudian dimampatkan sebanyak 500 kali

ketukan. Volume uji sebelum dimampatkan (V_0) dan volume setelah dimampatkan (V). indeks kompresibilitas (I) dapat dihitung dengan rumus:

$$I = \frac{V_0 - V}{V_0} \times 100\%$$

Nilai I dibawah 15% biasanya memberikan sifat aliran yang baik, dan diatas 25% menunjukkan kemampuan mengalir yang buruk (Lachman, Leon *et al*, 2007).

3. Evaluasi sifat mukoadesif sediaan granul gelatin.

Aklimatisasi hewan percobaan: hewan yang digunakan dalam pengujian adalah tikus putih jenis wistar dengan bobot 250 g.

4. Pembuatan cairan lambung buatan tanpa enzim.

Dilakukan dengan cara melarutkan 2,0 g NaCl P dalam 7,0 mL HCl P.

Kemudian campuran ini digenapkan dengan air suling hingga 1L dan diperiksa pada pH $1,2 \pm 0,1$.

5. Pembuatan cairan usus buatan tanpa enzim.

Dilakukan dengan cara mencampurkan larutan 6,8 kalium hidrogen fosfat dalam 250 mL air suling dengan 190 mL larutan NaOH 0,2 N yang telah diencerkan hingga 400 mL. Selanjutnya, pH campuran diatur hingga $7,5 \pm 0,1$ dengan penambahan NaOH 0,2 N dan digenapkan dengan air suling hingga 1L.

6. Penyiapan membran mukosa lambung dan usus halus.

Dilakukan melalui tahapan berikut: tikus yang dipilih adalah tikus yang sehat dengan bobot 250 g. Pada saat akan dilakukan pengujian tikus dimatikan dengan eter atau kloroform, pembedahan dilakukan pada bagian abdominal, kemudian organ lambung dan usus yang akan digunakan diambil, jaringan lambung dan usus dicuci dengan larutan NaCl fisiologis kemudian masing-masing direndam dalam cairan lambung buatan dan cairan usus buatan.

7. Uji Bioadesif in vitro:

Jaringan lambung dibuka dan dipotong kira-kira 1x1 cm dan jaringan usus dibelah dan dipotong kira-kira 4x1 cm, dilekatkan pada penyokong aluminium kemudian ditempatkan dalam sel silindris dengan kemiringan 45°C. Granul yang melekat pada jaringan lambung dielusi dengan cairan lambung buatan pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ selama 10 menit dengan kecepatan aliran 22 mL/menit. Granul yang melekat dihitung setiap 5 menit. Percobaan dilakukan secara duplo.

8. Uji *Wash off*. Jaringan lambung dan usus ditempelkan pada kaca objek menggunakan lem sianokrilat. Ujung jaringan dikunci dengan paraffin film. Sejumlah 50 butir granul disebar atau ditempelkan pada mukosa lambung usus halus secara merata, kemudian ditempatkan pada tabung kaca dan dimasukkan kedalam alat uji desintegrasi. Alat uji desintegrasi digerakkan naik turun 30 kali per menit. Jumlah granul yang melekat dihitung setiap 30 menit selama 2 jam. Percobaan dilakukan secara duplo.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Telah dilakukan formulasi granul mukhoadesif menggunakan gelatin tulang ikan kakap putih (*Lates calcariver*) dengan hasil sebagai berikut:

1. Hasil karakterisasi granul

a. Kadar lembab (%MC)

Tabel 2. Hasil pengujian kadar lembab (MC)

Formula	MC (%)	Syarat
Gelatin Tulang Ikan Kakap Putih	9,872	2-5%
Gelatin Komersial	4,698	

b. Sifat alir

Tabel 3. Hasil evaluasi sifat alir

Formula	Sudut istirahat (α) °	Kecepatan alir (g/detik)	Syarat
Granul Gelatin Tulang Ikan Kakap Putih	26,194	10,028	> 1,6 g/det
Granul Gelatin Komersial	26,150	5,971	

c. Kompresibilitas

Table 4. Hasil evaluasi indeks kompresibilitas

Formula	Indeks Kompresibilitas (I)	Syarat
Granul gelatin tulang Ikan kakap putih	10,26 %	15-25%
Granul gelatin komersial	7,15 %	

2. Hasil Uji Biodesif in vitro pada menit ke 5

Tabel 5. Data uji Biodesif

Formula	Uji Bioadesif					
	Granul yang menempel dari 50 biji					
	Replikasi	Waktu	Lambung	%	Usus	%
Granul Komersial	1	Menit ke 5	33	66	37	74
		Menit ke 10	27	54	31	62
	2	Menit ke 5	29	58	35	70
		Menit ke 10	17	34	29	58
	3	Menit ke 5	32	64	39	78
		Menit ke 10	27	54	32	64
	Rata-rata		27,5	55	33,84	67,7
Granul gelatin tulang Ikan kakap putih	1	Menit ke 5	30	60	34	68
		Menit Ke 10	23	46	23	46
	2	Menit ke 5	37	74	31	62
		Menit ke 10	29	58	27	54
	3	Menit ke 5	25	50	29	58
		Menit ke 10	15	30	23	46
	Rata-rata		26,5	53	27,84	55,7

3. Hasil Uji Wash off pada menit ke 120

Tabel 6 : Data Uji Wash Off pada menit ke 120

Formula	Uji Wash Off					
	Granul yang menempel					
	Replikasi	Waktu	Lambung	%	Usus	%
Granul Tulang Ikan kakap Putih	I	Menit ke 30	32	64	43	86
		Menit ke 60	27	54	37	74
		Menit ke 90	21	42	32	64
		Menit ke120	19	38	27	54
	II	Menit ke 30	27	54	47	94
		Menit ke 60	23	46	42	84
		Menit ke 90	17	34	41	82
		Menit ke120	13	26	33	66
	Rata-rata		22,38	44,75	37,75	75.5
Granul Gelatin Komersial	I	Menit ke 30	30	60	49	98
		Menit ke 60	25	50	47	94
		Menit ke 90	22	44	43	86
		Menit ke120	19	38	43	86
	II	Menit ke 30	37	74	50	100
		Menit ke 60	34	68	46	92
		Menit ke 90	33	66	45	90
		Menit ke120	31	62	45	90
	Rata-rata		28,875	57,75	46	92

B. Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan terlebih dahulu pembuatan gelatin dari tulang ikan kakap Putih (*Lates calcariver*), Serta pembuatan granul terlebih dahulu. Granul yang terbentuk selanjutnya dievaluasi yang meliputi pengujian kadar lembab (% MC), sifat alir, dan indeks kompresibilitas (I).

1. Karakterisasi granul

a. Kandungan lembab

Granul yang siap cetak kemudian ditimbang sebanyak 1.000 gram untuk evaluasi kadar lembab (% MC) dan dikeringkan di dalam oven pada suhu 105° C sampai bobot tetap. Kandungan lembab (%MC) merupakan pernyataan kadar kelembaban berdasarkan berat kering. Kandungan lembab merupakan nilai yang jauh lebih nyata (Lachman, Leon *et al*, 2007). Dari evaluasi terhadap kandungan lembab (%MC) diperoleh hasil untuk formula granul dari gelatin tulang ikan kakap yaitu 9,872 % seperti yang disajikan pada tabel 2 dan gelatin tulang ikan kakap putih ini belum terlalu murni karena membutuhkan lagi tahap penelitian selanjutnya. Nilai ini berada diatas nilai kandungan lembab yang dipersyaratkan yaitu 2-5%. Tingginya kandungan lembab (%MC) dari formula granul tulang ikan kakap putih disebabkan karena gelatin tulang ikan kakap putih bersifat higroskopik, sehingga dengan mudah menyerap air dari udara. Kandungan lembab yang tinggi akan menyebabkan granul sulit mengalir dan mengurangi kekuatan mukoadhesif, tetapi untuk granul yang dari gelatin komersial diperoleh hasil 4,698 % seperti pada table 2 karena gelatin komersial ini sudah betul-betul murni dan sudah termasuk dalam persyaratan sehingga dapat dijadikan sebagai granul mukoadhesif.

b. Penentuan sifat alir

Penentuan sifat alir granul dilakukan terhadap dua parameter yaitu sudut istirahat dan kecepatan alir granul. Pengujian terhadap sudut istirahat dilakukan dengan memaksukan granul sebanyak 25,000 gram granul ke dalam corong untuk kemudian dialirkan. Dari pengujian terhadap sudut istirahat (α°) diperoleh hasil untuk formula granul gelatin tulang ikan kakap putih yaitu 26,194 dan pada granul gelatin komersial diperoleh 26,150 (tabel 3). Nilai ini sesuai dengan nilai untuk sudut istirahat yang dipersyaratkan yaitu 20-40° (Lachman, Leon *et al*, 2007). Hal ini mengindikasikan bahwa granul dari gelatin tulang ikan kakap putih dan granul komersial memiliki sifat aliran yang baik. Sedangkan pengujian terhadap kecepatan alir granul dilakukan dengan menggunakan prinsip pengukuran waktu yang diperlukan oleh sejumlah tertentu zat untuk mengalir melalui lubang corong. Hasil pengujian terhadap kecepatan aliran untuk formula granul gelatin tulang ikan kakap yaitu 10,028 g/det dan granul gelatin komersial yaitu 5,971 g/det. Hasil dari parameter ini memperlihatkan sifat aliran yang baik karena memiliki kecepatan alir lebih dari 1,6 g/det. Kandungan lembab yang relatif tinggi akan mempengaruhi kecepatan aliran granul. Semakin datar kerucut yang dihasilkan pada pengujian sudut istirahat artinya sudut kemiringannya semakin kecil, sehingga semakin baik aliran serbuk tersebut (Voigt, Rudolf, 1995).

c. Indeks kompresibilitas

Indeks kompresibilitas menunjukkan kerapatan suatu partikel, dimana indeks kompresibilitas yang tinggi menjadikan suatu granul sulit mengalir. Selain itu indeks kompresibilitas yang terlalu tinggi menghasilkan tablet yang keras. Pengujian terhadap indeks kompresibilitas (I) dilakukan dengan menggunakan granul sebanyak 30,000 gram yang dimasukkan ke dalam gelas ukur kemudian dimampatkan sebanyak 500 ketukan. Dari pengujian terhadap indeks kompresibilitas (I) diperoleh hasil untuk formula granul gelatin tulang ikan kakap putih yaitu 10,26 % dan untuk granul gelatin komersial yaitu 7,15 %. Nilai ini menunjukkan sifat aliran yang baik memiliki nilai indeks kompresibilitas dibawah 25%. Nilai indeks kompresibilitas dibawah 15% memberikan sifat aliran yang baik dan diatas 25% menunjukkan kemampuan mengalir yang buruk (Lachman, Leon *et al*, 2007).

Secara keseluruhan berdasarkan hasil evaluasi tersebut menunjukkan bahwa granul dari gelatin tulang ikan kakap putih dan granul gelatin komersial memenuhi persyaratan untuk di uji wash off dan bioadesif.

2. **Uji Wash off dan Bioadesif.** Uji *wash off* bertujuan untuk melihat kemampuan granul melekat pada mukosa lambung dan usus selama waktu 2 jam sedangkan uji bioadesif bertujuan untuk melihat seberapa cepat granul dapat melekat pada mukosa lambung dan usus dalam waktu 5 menit. Dari hasil uji *wash off* (Tabel 5) dan bioadesif (Tabel 6) terhadap mukosa usus menunjukkan bahwa granul gelatin

komersial pada usus dapat memberikan daya perlekatan yang lebih baik yaitu pada lambung rata-rata 57,75 % dan pada usus yaitu rata-ratanya 92 % granul yang masih menempel dan pada granul tulang ikan kakap putih pada lambung yaitu rata-ratanya yaitu 44,75 % dan pada usus yaitu 75,5 %. Hal ini kemungkinan disebabkan karena viskositas gelatin tulang ikan kakap putih tidak terlalu tinggi dibanding gelatin komersial. Hal ini meningkatkan daya perlekatan rantai polimer terhadap mukus. Namun, tingkat kekuatan gel memiliki batas optimum dimana kekuatan gel yang sangat tinggi justru menyebabkan penetrasi rantai polimer ke dalam mukus (laju difusi) menjadi semakin berkurang sehingga persen perlekatan yang diperoleh pada gelatin tulang ikan kakap putih lebih sedikit dibandingkan gelatin komersial. Sedangkan jika viskositas gel terlalu encer, maka kemampuan difusi akan berkurang. Dari hasil penelitian, kemampuan mukoadesif gelatin komersial pada mukosa usus terlihat lebih kuat dibandingkan kemampuan mukoadesif gelatin komersial pada mukosa lambung namun hasil yang diperoleh tidak terlalu berbeda dengan gelatin tulang ikan kakap putih. Kemungkinan kemampuan mukoadesif gelatin terjadi melalui inter penetrasi belitan rantai polimer ke dalam permukaan mukus ataupun melalui ikatan lemah lainnya seperti ikatan hidrogen. Hal ini juga disebabkan karena pada pH diatas 2,8 protein mukus menjadi bersifat polielektrolit anionic atau berada dalam bentuk muatan negatif sehingga memberikan kemampuan interaksi yang lebih baik dengan residu asam amino

polimer gelatin, melalui ikatan ionik antara anion mucus dengan kation polimer gelatin. (Nelly Suryani, 2009)



BAB V

PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Gelatin Tulang Ikan kakap Putih (*Lates calcariver*) dan gelatin komersial dapat dibuat dalam granul mukoadhesif.
2. Daya mukhoadesif gelatin komersial lebih besar dari pada Gelatin Tulang Ikan kakap Putih (*Lates calcariver*)
3. kekuatan mukhoadesif granul gelatin tulang ikan kakap putih pada lambung dan usus masing-masing yaitu 44,75 % dan 75,5 dan pada gelatin komersial masing-masing 57,75 % dan 92 %.

B. Saran

Untuk menetapkan daya mukhoadesif gelatin tulang ikan kakap putih memerlukan tahap pemurnian gelatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Anon. *Farmakope Indonesia*. Edisi IV. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Dirjen POM. Jakarta, 1995: 404.
- Anon. *Gelatin halal gelatin haram*. Jurnal Halal (LPPOM MUI) (on line), http://www.indohalal.com.doc_halal2.html, 2008.

- Agoes G, *Sistem Penghantaran Obat Mukoadesif. Desain Bentuk Sediaan Obat*. Teknologi Farmasi Program Pasca Sarjana Institut Teknologi Bandung. 2001:9
- Anonim. 1998. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: Departemen Agama RI.
- Anonim. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Anonim. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Anonim. 2006. *USP 30-NF 25*. The United Stated Pharmacopeial Convention.
- Ansel, Howard C. 2008. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi Edisi 4*. Jakarta: UI-Press.
- Arya, Rajeshwar Kamal Kant et al. 2010. *Mucoadhesive Microspheres Of Famotidine: Preparation Characterization And In Vitro Evaluation*. International Journal Of Engeenering Sciences And Technology, vol 2(6), 1575-1580.
- Chandira, Margret et al. 2009. *Formulation And Evaluation of Mucoadhesive Oral Tablet of Clarithromycin*. The Pharma Research (T Pharm Res), (2009), 2; 30-42.
- Dias, Remeth Jacky et al. 2009. *Design And Development Of Mucoadhesive Acyclovir Tablet*. Iranian Journal Of Pharmaceutical Research, (2009), 8 (4): 231-239.
- Ganiswarna, Sulistia G. 1995. *Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta: UI-Press.
- Gunawan, Sulistia Gan. 2007. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: UI-Press.
- Hermanianto J. 2004. "Gelatin: Keajaiban dan resiko kehalalannya". Di dalam pks-anz.org. 24 Januari 2005.
- Indrawati T, *Pengembangan Sediaan Mukoadhesive Menggunakan Glibenklamida Sebagai Model Zat Aktif*. Disertasi Doktor, Jurusan Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Indonesia, 2005.

- Klausener EA, Lavy E, Friedman L, Hoffman A. Expandable Gastro Retentive Dosage Form. *Elsevier. Journal of Controlled Release* 2003; 90: 141
- Keenan TR, Gelatin. in Kroschwitz, J. (editor) *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, New York: Wiley, 1994: 406.
- Kumar, Yellanki Shiva et al. 2010. *Formulation Development Of Mukoadhesive Microcapsules Of Metformin Hydrochloride Using Natural And Synthetic Polymers And In Vitro Characterization*. *International Journal Of Drug Development & Research*, vol 2/ issue 2/.
- Lachman, Leon dkk. 2007. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri*. Jakarta: UI-Press.
- Mathur, Pooja et al. 2011. *An Overview On Recent Advancements And Developments In Gastroretentive Buoyant Drug Delivery Systems*. *Der Pharmacia Sinica*, 2011, 2(1): 161-169.
- Moffat, Anthony C et al. 2005. *Clarke's Analysis Of Drug And Poisons Third Edition*. Great Britain: Pharmaceutical Press.
- Mycek, Mary J et al. 2001. *Farmakologi Ulasan Bergambar Edisi 2*. Jakarta: Widya Medika.
- Pearce, Evelyn C. 2004. *Anatomi Dan Fisiologi Untuk Paramedis*. Jakarta: PT Gramedia.
- Phartiban, K.G. et al. 2010. *Once Daily Gastro Retentive Mucoadhesive Cephalexin Monohydrate Tablet: Formulation And In Vitro Evaluation*. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, vol. 1, issue 5.
- Rajput, G.C. et al. 2010. *Stomach Specefic Mucoahesive Tablet As Controlled Drug Delivery Systems- A Review Work*. *International Journal Of Pharmaceutical And Biological Reaserch*, vol 1(1), 2010, 30-41.

- Rahmawati, *Uji Kemampuan Mukoadhesif Granul Avicel pada lambung dan Usus ikus Secara In Vitro*, Skripsi Sarjana, Jurusan Farmasi UIN Syahid Jakarta, Indonesia, 2008.
- Rowe, Raymond C et al. 2006. *The Handbook Of Pharmaceutical Excipients*. Great Britain: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Rowe, Raymond C et al. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. Great Britain: Pharmaceutical Press And American Pharmacists Association.
- Roy, S et al. 2009. *Polymers In Mucoadhesive Drug Delivery Systems: A Brief Note*.
- Rudolf, Voight. 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi Edisi 5 Cetakan Kedua*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Santus G, Lazzarini C, Bottoni G, Sendefter E, Richard C, Doll W, Ryo Y, Digenis G. An in vitroin vivo investigation of oral bioadhesive controlled release furosemide formulations. *Elsevier. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1997; 44: 41.
- Shargel, Leon dan B.C, Andrew. 1988. *Biofarmasetika Dan Farmakokinetik Terapan*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Shihab, Quraish. 1996. *Wawasan Al-Qur'an Tafsir Maudhu'i atas Pelbagai Persoalan Umat*. Bandung: Mizan.
- Sonar, Girish S et al. 2007. *Preparation And In Vitro Of Bilayer And Floating-Bioadhesive Tablets Of Resosiglitazone Maleate*. *Asian Journal Of Pharmaceutical Sciences* 2007, 2(4): 161-169.
- Surana, S and Kotecha, Rakhee K. 2010. *An Overview On Various Approaches To Oral Controlled Drug Delivery Systems Via Gastroretention*. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research*, volume 2, issue 2.

Sweetman, Sean. 2007. *Martindale: The Complete Drug Reference*. Great Britain: Pharmaceutical Press.

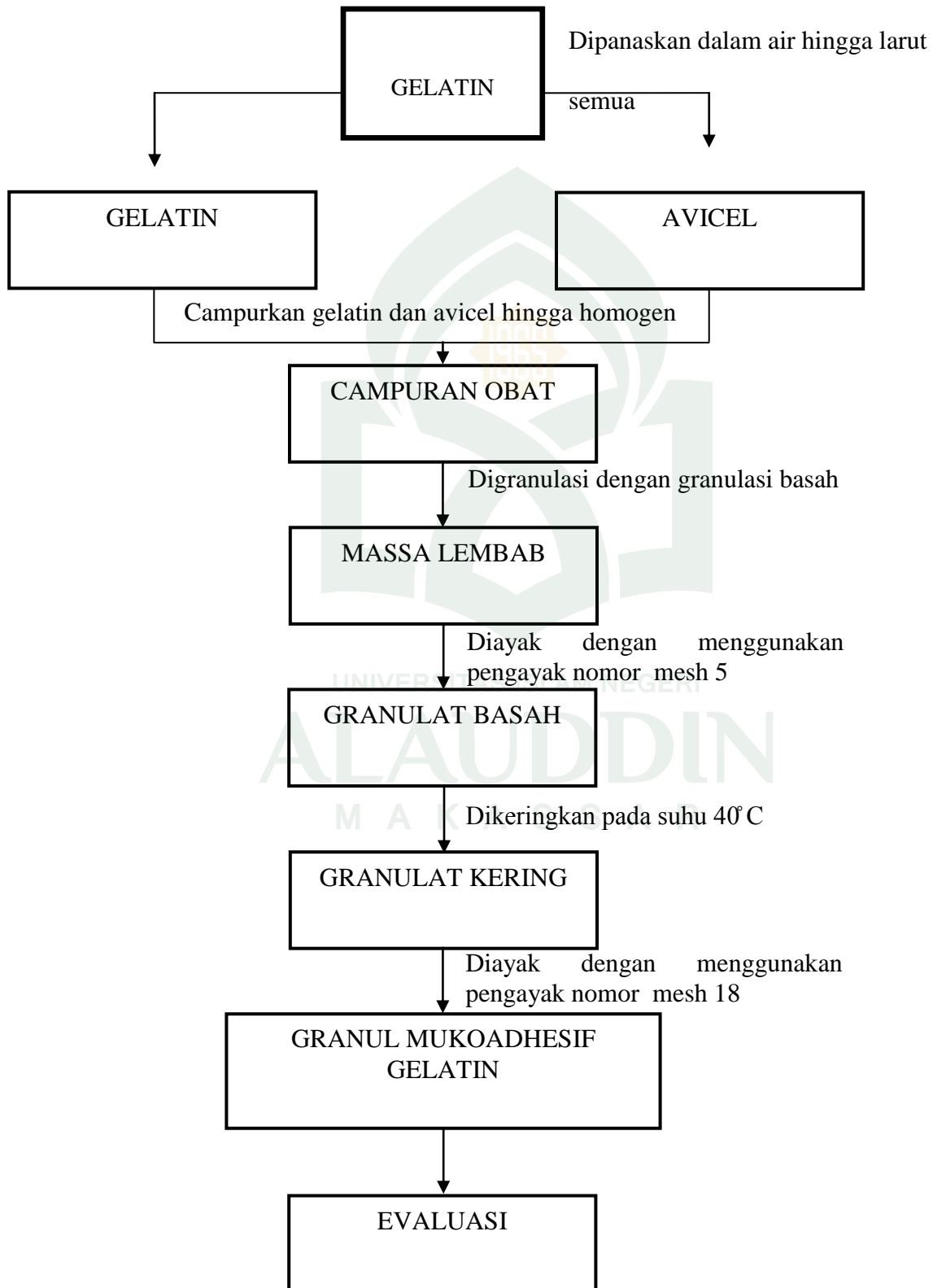
Tjay, Tan Hoan dan Rahardja, Kirana. 2008. *Obat-obat Penting*. Jakarta: PT Gramedia.

Viro F, *Encyclopedia of science and technology*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 1992: 650.

Zate, S.U. et al. 2010. *Gastro Retentive Bioadhesive Drug Delivery Systems: A Review*. International Journal Of Pharmtech Research, vol 2, no. 2, pp 1227-1235.

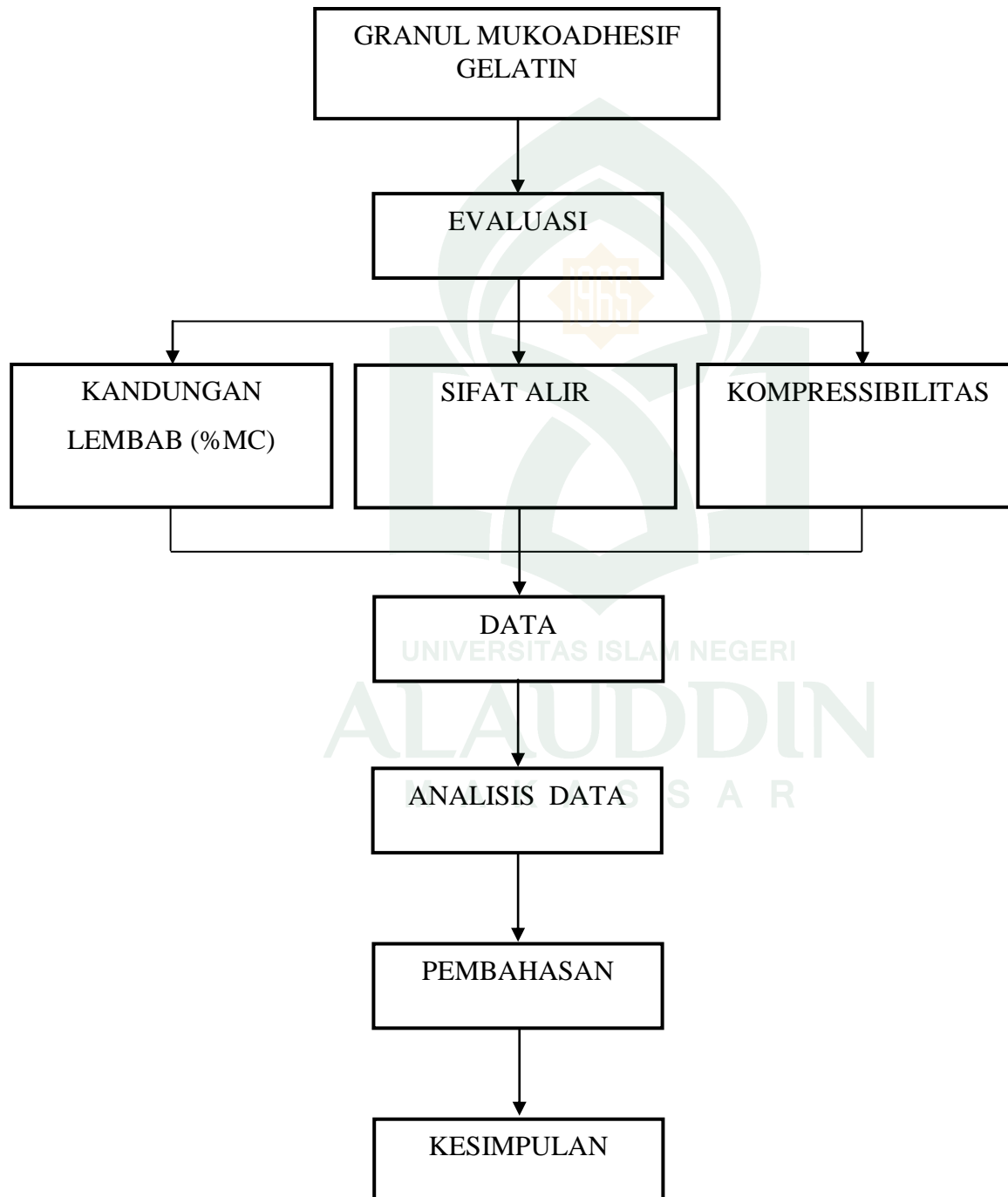


Lampiran 1. Pembuatan granul mukoadhesif gelatin tulang ikan kakap dan gelatin komersial



Skema kerja pembuatan granul Gelatin.

Lampiran 2. Evaluasi granul





Lampiran 3. Perhitungan dan hasil evaluasi

a. Evaluasi granul

1. Kandungan lembab (%MC)

Kandungan lembab (% MC)

$$\%MC = \frac{W - W_1}{W_1} \times 100$$

Misalnya, bobot awal granul 1,000 g dan bobot akhir 0,919 g maka;

$$\%MC = \frac{1,000 - 0,903}{0,903} \times 100$$

% MC= 10,075 %

Tabel 15. Hasil evaluasi kandungan lembab (%MC)

Formula	Replikasi	Bobot awal (W)	Bobot akhir (W1)	MC (%)
Granul Gelatin Tulang Ikan Kakap Putih	1	1,000 g	0,903 g	10,075 %
	2	1,000 g	0,914 g	9,409 %
	3	1,000 g	0,899 g	10,13%
Rata-rata				9,872%
Granul Gelatin komersial	1	1,000 g	0,943 g	6,045 %
	2	1,000 g	0,952 g	5,042 %
	3	1,000 g	0,997 g	3,009%
Rata-rata				4,698 %

2. Sifat alir

a. Sudut diam

$$\tan \alpha = \frac{2h}{D}$$

Misalnya, h = 1,970 cm, D = 7,900 cm maka;

$$\tan \alpha = \frac{2 \times 1,970 \text{ cm}}{7,900 \text{ cm}}$$

$$\tan \alpha = 0,499$$

$$\alpha = 26,519^\circ$$

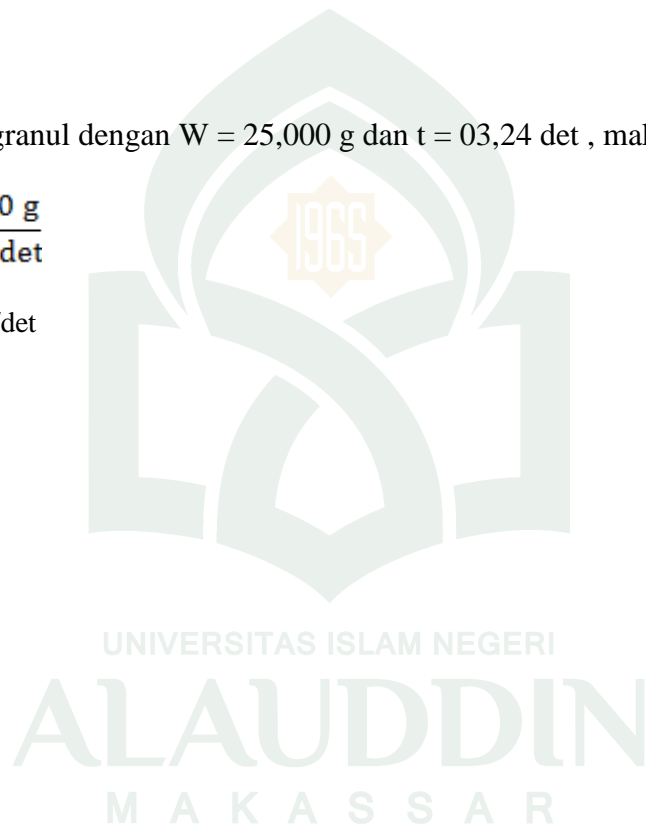
b. Kecepatan alir

$$V = \frac{W}{t}$$

Misalnya, granul dengan $W = 25,000 \text{ g}$ dan $t = 03,24 \text{ det}$, maka;

$$V = \frac{25,000 \text{ g}}{03,24 \text{ det}}$$

$$V = 7,716 \text{ g/det}$$

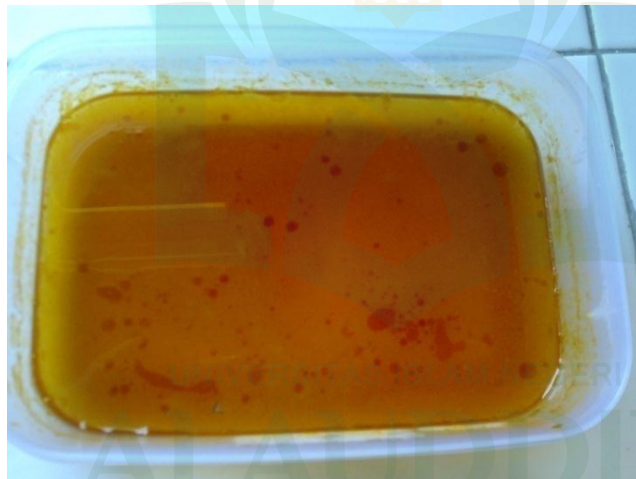


Lampira 11. Gambar

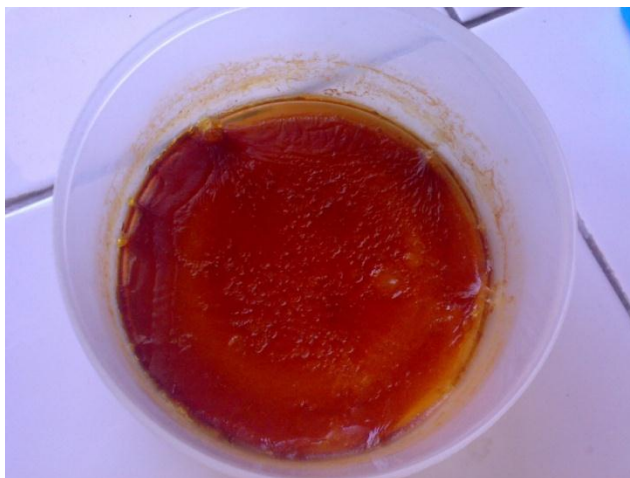
Gambar Ikan Kakap putih (*Lates calcariver*)



1. Larutan gelatin



2. Ekstrak gelatin



3. Kepingan gelatin



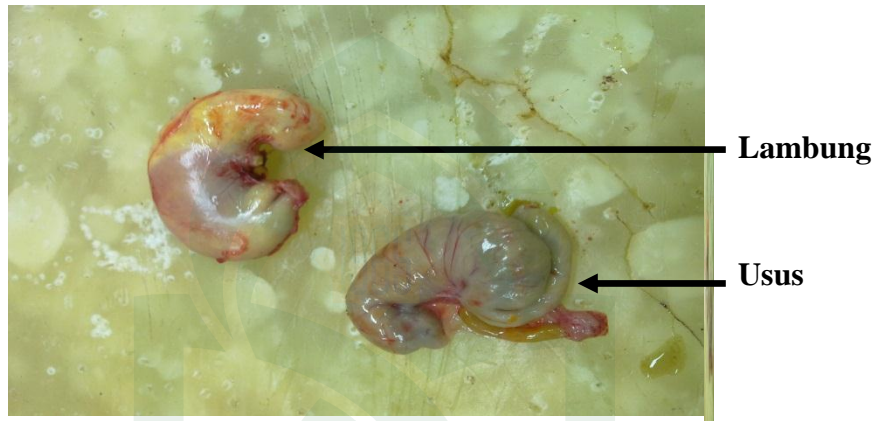
4. Gambar granul gelatin komersial



5. Gambar granul gelatin tulang ikan kakap putih



6. Gambar Lambung dan Usus



7. Gambar Alat Uji Mukhoadesif Modifikasi

